Série E
N° d'ordre 75

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS-SCIENCES NATURELLES

PAR

Thérèse TERROINE,
LICENCIÉE ÈS-SCIENCES
DOCTEUR EN PHARMACIE (UNIVERSITÉ DE STRASBOURG)
PRÉPARATEUR A L'ÉCOLE PRATIQUE DES HAUTES-ÉTUDES
ASSISTANTE DÉLÉGUÉE A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE STRASBOURG

1re THÈSE : **Causes, grandeur, origines et caractères de la dépense azotée spécifique à la lumière des actions pharmacodynamiques.**

2e THÈSE : **Proposition donnée par la Faculté.**

Soutenues le 17 FEVR 1944, devant la Commission d'Examen :

MM. L. BOUNOURE, *Président.*
A. KIRRMANN,
R. BONNET, *Examinateurs.*
Ph. L'HÉRITIER,

LONS-LE-SAUNIER
IMPRIMERIE M. DECLUME

1944

Série E
N° d'ordre 75

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS-SCIENCES NATURELLES

PAR

Thérèse TERROINE,

LICENCIÉE ÈS-SCIENCES
DOCTEUR EN PHARMACIE (UNIVERSITÉ DE STRASBOURG)
PRÉPARATEUR A L'ÉCOLE PRATIQUE DES HAUTES-ÉTUDES
ASSISTANTE DÉLÉGUÉE A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE STRASBOURG

1re THÈSE : **Causes, grandeur, origines et caractères de la dépense azotée spécifique à la lumière des actions pharmacodynamiques.**

2e THÈSE : **Proposition donnée par la Faculté.**

Soutenues le 17 FEVR 1944, devant la Commission d'Examen :

MM. L. BOUNOURE, *Président.*
A. KIRRMANN,
R. BONNET,
Ph. L'HÉRITIER, } *Examinateurs.*

LONS-LE-SAUNIER
IMPRIMERIE M. DECLUME

1944

FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Doyen :

A. DANJON, Professeur d'Astronomie.

Doyen honoraire :

E. BATAILLON.

Professeurs honoraires :

E. CHATTON, E. ESCLANGON, M. FRÉCHET, H. GAULT, M. GIGNOUX, L. HACKSPILL, E. de MARGERIE. G. RIBAUD, E. THIRY, E. TOPSENT, G. VALIRON, H. VILLAT.

Professeurs :

H. OLLIVIER	Physique générale.
E. TERROINE	Physiologie générale.
J. DE LAPPARENT	Minéralogie et Pétrographie.
G. DUBOIS	Géologie et Paléontologie.
P. DE BEAUCHAMP	Zoologie et Anatomie comparée.
L. BOUNOURE	Biologie générale.
R. ROMANN	Chimie générale et Chimie physique.
G. FOEX	Physique expérimentale.
A. KIRRMANN	Chimie organique.
H. WEISS	Physicochimie des hydrocarbures.
L. NÉEL	Physique générale.
G. HUGEL	Chimie du pétrole.
R. HOCART	Minéralogie.
A. ROUSSEL	Calcul différentiel et intégral et théorie des fonctions.
J. MARESQUELLE	Biologie végétale.
Ch. EHRESMANN	Topologie.
R. BONNET	Physique et Chimie biologiques.
A. CHRÉTIEN	Chimie minérale.
H. FORESTIER	Chimie.
Ch. SADRON	Physique générale.
J. YVON	Physique mathématique.
N.	Mécanique rationnelle.
N.	Chimie générale.
N.	Analyse supérieure.
N.	Physique du Globe.

Maîtres de Conférences :

J. ROTHÉ	Physique du Globe.
Ph. L'HERITIER	Zoologie.
L. CAGNIARD	Physique du globe.
A. HEE	Botanique.
E. WOLFF	Biologie générale.
Cl. CHABAUTY	Mathématiques générales.
A. LICHNEROWICZ.	Mathématiques.
N.	Chimie appliquée.

Secrétaire :

E. MARANDON.

TRAVAUX ANTÉRIEUREMENT PUBLIÉS.

A. — Sur des sujets se rapportant à la thèse présentée.

1. La pharmacodynamie du métabolisme azoté. III. Les diurétiques : diurétine, rhodiaphylline, neptal. *Trav. des Membres de la Soc. Chim. biol.*, 1941, **23**, 1385-1401. (Constitue le chapitre II, première section).
2. Action des substances oxydantes et réductrices sur le métabolisme azoté. II. Les antioxygènes : pyrogallol et hydroquinone. *Arch. internat. Pharm. et Thér.*, 1938, **59**, 383-398. (En collaboration avec BONNET (R.) et FOURNEL (J.) ; contient l'essentiel du chapitre III, deuxième section).

B. — Sur des sujets autres que ceux se rapportant à la thèse présentée.

1. Contribution à la connaissance du mode d'action des médicaments de la goutte : acide salicylique et atophan. *Thèse Pharmacie Univ. Strasbourg*, 1941, Declume éd., Lons-le-Saunier.
2. La pharmacodynamie du métabolisme azoté. IV. Les médicaments de la goutte : acide salicylique et atophan. *Trav. des Membres de la Soc. Chim. biol.*, 1941, **23** 1402-1427.
3. Les enzymes du métabolisme protidique dans le règne animal : présence, répartition, signification. I. L'histidase. *Trav. des Membres de la Soc. Chim biol.*, 1943, **25**, 1031-1038.
4. Les enzymes du métabolisme protidique dans le règne animal : présence, répartition, signification. II. L'asparaginase. *Trav. des Membres de la Soc. Chim. biol.*, 1943, **25**, 1038-1045.

A MES PARENTS

A MES SŒURS ANNE ET MADELEINE

A MES AMIS

AVANT-PROPOS.

Déjà longue est la liste des agents pharmacodynamiques qu'ont utilisés les chercheurs dans leur désir constant de reculer les frontières de notre ignorance.

En ce qui concerne la Physiologie de l'azote, connaissant la corde sensible que font spécifiquement vibrer acide salicylique, plomb, phénols nitrés ou quinine, en déduire, par exemple, les causes de la goutte, du saturnisme, de l'obésité ou de la fièvre afin d'enrayer ou de guérir ces troubles : tel était le but essentiellement médical et pratique que l'on souhaitait surtout atteindre. Le problème étant rigoureusement délimité — la goutte est-elle ou non d'origine métabolique ? Le plomb engendre-t-il ou non cette même affection ? etc... — la réponse en est apportée par une enquête étroitement circonscrite, soit à la connaissance de la grandeur du métabolisme azoté global, soit, plus fréquemment encore, à celle du comportement du seul métabolisme purique.

Or, notre intention est tout autre. Elle est, en effet, d'utiliser les agents pharmacodynamiques comme autant de clefs précieuses grâce auxquelles nous espérons pénétrer dans tant de domaines encore fermés pour nous du métabolisme azoté. Connaître davantage les agents de toute nature — hormonale, enzymatique, tissulaire — dont est tributaire ce métabolisme ; pénétrer plus avant dans le dédale des réactions intermédiaires ; départager les opérations réellement physiologiques de celles qu'occasionnent des conditions contingentes ; tout ceci afin de mieux comprendre la nature, l'origine et la signification du métabolisme azoté ; tenter, enfin, de réaliser, ne fut-ce qu'une partie de ce programme, par des déterminations qualitatives et quantitatives fixant les valeurs du métabolisme azoté global et de tous ses constituants : telles sont les vastes perspectives que déploie devant nous l'usage des agents pharmacodynamiques.

A dire vrai, la voie qui s'ouvre à nous n'est point entièrement vierge, quelques pas déjà y ont été faits. C'est parce qu'ont été fructueuses les initiatives antérieures utilisant, entre autres, phlorhizine, acide salicylique, thyroxine, etc... que nous fûmes

précisément incitée à exploiter davantage encore un tel procédé d'investigation.

Fixer, parmi les innombrables agents pharmacodynamiques, ceux qu'allait retenir notre travail ne fut point laissé au hasard. Si, tout d'abord, nous avons choisi l'eau c'est que celle-ci commandant à tous les processus intra- et extracellulaires, nous voulions connaître dans quelle mesure en dépendait le métabolisme azoté. L'emploi des diurétiques répond à la même préoccupation. Quant aux autres substances — qui, toutes à des degrés et par des moyens divers interviennent dans les processus d'oxydation — nous souhaitions, par leur utilisation, dévoiler certaines opérations encore obscures ou inconnues du métabolisme azoté. Notre travail se scindera donc en trois sections qui seront les suivantes :

I. Eau et Diurétiques.

II. Agents d'oxydo-réduction (colorants d'oxydo-réduction ; phénols nitrés ; antioxygènes).

III. Substances diverses (quinine et plomb).

Que l'on ne s'étonne point de ne pas trouver chaque problème particulier escorté de sa bibliographie complète. D'une part, c'eût été impossible puisque les périodiques anglo-saxons ne nous parviennent plus depuis 1940 ; de l'autre, l'impérieuse nécessité d'être brève nous a contrainte à ne relater que les travaux justifiant la reprise ou l'inauguration par nous de telle ou telle étude.

La privation d'un objet en consacrant tout le prix, c'est comme un conte de fée que nous apparaît l'époque — rendue bien plus lointaine par les horreurs de la guerre et ses conséquences qu'elle ne l'est en réalité — où, tout normalement, nous évoluions avec nos camarades dans le Laboratoire du Professeur Terroine qui était tout entier son œuvre. Dans un cadre charmant, d'une netteté étincelante, rutilant de lumière et tout fleuri de roses, nous disposions sans compter des instruments et des installations les plus modernes. Formés dans ce Laboratoire modèle, se sont essaimés de par le Monde de nombreux travailleurs français et étrangers, messagers de la Physiologie et de la Pensée françaises. A tous ainsi qu'à nous-même — et nous lui en exprimons notre infinie gratitude — Monsieur le Professeur Terroine sait, en effet, insuffler le respect et l'amour de la Science. Il le sait, par l'exemple vivant qu'il offre d'un grand savant, par ses entretiens d'où toujours se dégagent des

idées neuves et fécondes, par son admirable enseignement enfin dont l'éloquence si simple jointe à l'ampleur des horizons scientifiques déployés nous fit toujours vibrer d'une émotion enthousiaste. C'est dans cette stimulante atmosphère que nous eûmes le privilège d'effectuer la totalité de ce travail dont la partie expérimentale s'achève à Lyon, dans des locaux prêtés par la Faculté des Sciences.

C'est à la grande expérience de Monsieur le Professeur BONNET, nous n'aurions garde de l'oublier, que nous devons notre initiation à la vie et au travail de laboratoire. Par son inépuisable indulgence, Monsieur le Professeur BONNET eut l'art de faire de notre apprentissage un véritable plaisir. Et, quand travaillant seule par la suite, un obstacle se dresse au cours d'une de nos expériences, pour le vaincre, c'est sans hésiter et en toute confiance que nous cherchons auprès de sa compétence, suggestions fructueuses et conseils efficaces. Pour cet appui si précieux, tout empreint de compréhension et de bonté, que nous avons toujours trouvé auprès de lui, qu'il veuille bien recevoir l'expression de notre profonde reconnaissance.

Nous sommes particulièrement sensible à l'honneur que nous fait Monsieur le Professeur BOUNOURE de bien vouloir s'intéresser à notre travail. A nos sentiments de respectueuse reconnaissance pour cette grande marque de bienveillance, qu'il nous permette de joindre nos remerciements pour son enseignement si attrayant qui nous a initiée aux grands problèmes combien captivants de la Biologie Générale.

Nous adressons également nos remerciements à Monsieur le Professeur KIRRMANN et à Monsieur L'HÉRITIER, Maître de Conférences, pour l'intérêt qu'ils ont bien voulu porter à nos recherches.

Avec une bonne grâce si affable et si désintéressée qui nous a grandement touchée Monsieur le Professeur MARTIN et notre excellent camarade, le Docteur ASCHKENASY ont bien voulu se charger d'un surcroît de travail et enrichir de leur savoir certains d'entre nos résultats : qu'ils veuillent bien accepter l'assurance de notre très vive gratitude.

Lorsque nous entreprîmes certaines des études dont les résultats sont consignés dans le présent travail — colorants d'oxydoréduction et phénols nitrés en particulier — elles faisaient alors partie d'un vaste programme de recherches étendu à toutes les hormones et à tous les agents pharmacodynamiques soupçonnés de pouvoir exercer un contrôle ou une action sur le métabolisme

azoté. L'exécution de ce programme fut le fait d'un travail d'équipe auquel participèrent certains des aides-techniques mis à la disposition du Directeur du Laboratoire par divers organismes. Comme tous les chercheurs de la même époque, nous avons bénéficié de cette aide. Si notre devoir est de la reconnaître et de la signaler, ce nous est un plaisir qu'en remercier Mademoiselle LEROUX, Messieurs KRAFT, MATHIEU et SONNTAG.

Nos remerciements vont également à Madame KRAFT-MOUROT dont les indications utiles ont maintes fois contribué à nous aider.

Qu'il est doux, enfin, d'évoquer le souvenir de cette atmosphère de camaraderie et de solidarité affectueuses qu'ont su réaliser nos compagnons de Laboratoire. Par leur enjouement, leur obligeance spontanée, leurs encouragements amicaux, nous eûmes le bonheur, dont nous sentons tout le prix, de travailler dans une ambiance combien attachante de cordiale fraternité. Que d'heures charmantes ne devons-nous pas à Mesdames LILLE et CHEDRU, à Mademoiselle DEVRIENT du temps que nous étions réunies.

A Lyon, Mesdemoiselles LELU, GAUTIER et Monsieur FOURNEL — nous exprimons à tous trois notre fidèle et affectueux attachement — eurent l'art de recréer une intimité plus chaude encore basée non point seulement sur l'amour de la Science mais aussi sur une communauté de pensées, d'idéal et d'espoirs. Il nous est particulièrement agréable d'exprimer ici toute notre amicale gratitude à Mademoiselle C. GAUTIER. A l'appui et au réconfort incessants qu'ont été pour nous son charme souriant, son humeur confiante et gaie, son inépuisable obligeance, Mademoiselle C. GAUTIER sut joindre par son ardeur inlassable au travail une aide qui nous fut précieuse.

TECHNIQUE GÉNÉRALE

Comme un leitmotif monotone s'appliquent à toutes celles des recherches dont nous reprenons l'étude, invariablement, les mêmes critiques : imprécision ou choix défectueux du régime alimentaire utilisé ; choix également inadéquat de l'espèce animale expérimentée ; absence d'investigation systématique s'étendant à la totalité des éléments du métabolisme azoté. Par suite de ces négligences ou de ces imperfections, les expériences, déjà insuffisantes par elles-mêmes, ne peuvent, de plus, être comparées entre elles.

Codifier de façon rationnelle la marche générale des expériences est donc la condition primordiale d'où découlent leur valeur et leur signification.

1° Marche générale des expériences.

Nous n'avons, du reste, fait qu'emprunter la technique en usage depuis de longues années au Laboratoire, pour toute étude du métabolisme azoté.

a. *Régime alimentaire.* — Et, tout d'abord, il est évident que pour essayer de mieux connaître le métabolisme azoté — grâce à l'emploi de toute une série d'agents chimiques, thérapeutiques ou toxiques, et tel est l'objet de ce travail —, il ne faut point, par avance, fausser ou masquer leur influence possible par l'intervention de dépenses azotées contingentes.

C'est donc dire qu'un seul régime s'impose, celui qui permet d'atteindre la dépense azotée endogène spécifique (D.A.E.S.). A cet effet, nous ferons toujours appel à une bouillie amylacée, liquéfiée, mais non saccharifiée, par de l'extrait de malt. Administrée en abondance, afin de satisfaire largement aux exigences énergétiques, cette bouillie doit être invariable dans sa composition (*), sa quantité et son volume.

Avant de commencer l'expérience proprement dite, il est indispensable d'éliminer toute influence du régime antérieur de

(*) Composition de la bouillie :

Fécule de pomme de terre	88 g.
Sciure de bois lavée	4 g.
Mélange salin (**)	1,5 g.
Extrait de malt	5 g.
Huile de foie de morue ou flétase diluée	
Jus de citron	

(**) Composition du mélange salin:

Chlorure de sodium	11,6 g.
Chlorure de potassium	10,4 g.
Phosphate bipotassique	23,2 g.
Citrate de calcium	34,8 g.
Citrate de magnésium	9,4 g.
Bicarbonate de sodium	2,9 g.
Sulfate de potassium	1,8 g.
Citrate de fer	6,8 g.

nutrition. Pour ce faire, on octroie au préalable, durant 8 jours, cette bouillie glucidique, ce qui permet d'atteindre au niveau constant de la D.A.E.S. Fixe et rationnel, ce régime permet la comparaison entre elles des expériences effectuées.

b. *Utilisation d'animaux.* — Utiliser l'animal et non pas l'homme constitue également un gage de succès, tout particulièrement pour élucider les problèmes que pose la connaissance du métabolisme purique. L'allantoïne, en effet, terme principal du catabolisme purique de l'animal, n'est point soumise aux mêmes conditions physiques que l'acide urique, terme ultime de ce même catabolisme chez l'homme. Tandis que, chez ce dernier, une influence sur la perméabilité rénale ou sur la production des déchets puriques se traduira toujours par une fluctuation du taux de l'acide urique, en revanche, ces deux interventions peuvent être aisément dissociées chez l'animal. En effet, s'il s'agit d'une modification du métabolisme, ce sont des variations d'allantoïnurie qui en fourniront témoignage ; si, au contraire, les modifications ne touchent qu'aux propriétés physico-chimiques de l'acide urique, la variation du taux d'excrétion de ce déchet en fera foi tandis que demeurera fixe l'allantoïnurie.

c. *Choix de l'espèce animale ; mode de vie ; récoltes.* — Il est exclusivement fait appel au Rat, tout au long de cette étude. Il présente, en effet, de nombreux avantages : sujet d'expérience assez résistant, il se prête, en outre, remarquablement à une étude d'assez longue durée — nos observations durant fréquemment 18 jours — grâce à la facilité avec laquelle il absorbe pendant une longue période une alimentation strictement glucidique ; ses excrétions urinaires sont assez régulières ; leur récolte en est quotidienne.

A cette fin, durant toute l'expérience, l'animal vit et mange, placé dans une cage de verre, dont la forme spécialement étudiée permet l'écoulement immédiat de l'urine émise dans une éprouvette placée au-dessous de l'orifice d'écoulement ; on a versé, au préalable, dans celle-ci un antiseptique (4 gouttes d'une solution à 2 p. 100 de cyanure de mercure). Un double grillage métallique sur lequel repose l'animal permet d'arrêter les matières fécales.

Les facteurs préliminaires indispensables dans la conduite de toute expérience, propreté et précision des récoltes, sont, grâce à ce dispositif, à la fois rigoureusement et aisément respectés.

Le volume urinaire d'une récolte, soigneusement noté, étant trop faible, c'est sur la somme de deux récoltes, amenée à un volume connu et fixe, que portera l'analyse.

Au jour le jour également est suivi le poids de l'animal, afin de connaître si ses variations sont imputables à la seule inanition protéique ou si elles ne sont point influencées, en outre, par l'intervention de la substance étudiée.

d. *Durée et périodes.* — La durée de l'expérience — 18 jours environ— est donc toujours largement inscrite à l'intérieur de la période d'état de la D.A.E.S. qui se prolonge 30 jours chez le rat.

Le plus souvent, chaque expérience est divisée en trois périodes de 4 à 6 jours chacune : une prépériode, une période fondamentale au cours de laquelle s'effectue l'administration de la substance étudiée, et si les animaux le supportent, une postpériode qui témoigne, soit d'un retour aux conditions initiales, soit d'un retentissement prolongé ou retardé du produit offert.

Que chacune de ces phases ne soit pas de durée trop courte, la nécessité s'en impose par suite de l'irrégularité des évacuations urinaires dont une récolte quotidienne exacte ne représente que bien rarement le métabolisme des 24 heures.

e. *Administration des produits étudiés.* — En dehors de nos essais de saturnisme expérimental où le plomb est ingéré, les substances étudiées ont toujours été administrées par injection intrapéritonéale quotidienne, fractionnée parfois même en deux doses, une le matin, l'autre le soir (c'est le cas pour l'étude de la quinine).

Toutes les fois qu'il est nécessaire, il ne faut point omettre d'amener à la neutralité les solutions injectables, tant pour éviter de léser les tissus que d'introduire des réactions secondaires de défense de l'organisme contre une intoxication acide ou basique.

2° Déterminations effectuées et méthodes de dosage.

Sauf quand nous nous sommes volontairement limitée à l'étude particulière d'un métabolisme déterminé, c'est toujours la connaissance du comportement de la totalité des éléments du métabolisme azoté que nous avons cherché à préciser.

— La détermination de N. total fixera donc la grandeur globale de ce métabolisme ;

— les mesures de N. urée, N. NH_3 et N. NH_2 renseigneront sur le catabolisme protidique ;

— celles de N. purique et N. allantoïne délimiteront la dépense purique ;

— enfin, les valeurs de N. créatine et N. créatinine compléteront cette analyse.

Mais pour être totale la connaissance du métabolisme azoté ne doit point se borner seulement à déterminer la grandeur de la D.A.E.S. et celle des trois types de métabolisme — protidique, purique et créatinique — qu'elle embrasse ; encore doit-elle détailler la répartition relative des excreta à l'intérieur de chacun d'eux. On détermine, à cette fin, les valeurs d'une série d'indices dont — leur utilisation étant courante — nous ne ferons que rappeler les formules sans les discuter :

1) le coefficient d'oxydation protidique :

$$\frac{\text{N. urée}}{\text{N. urée} + \text{N. } NH_3 + \text{N. } NH_2} \times 100$$

2) le coefficient d'ammoniurie :

$$\frac{\text{N. } NH_3}{\text{N. } NH_3 + \text{N. urée} + \text{N. } NH_2} \times 100$$

3) le coefficient d'aminoacidurie :

$$\frac{\text{N. } NH_2}{\text{N. } NH_2 + \text{N. urée} + \text{N. } NH_3} \times 100$$

4) le coefficient d'oxydation purique :

$$\frac{\text{N. allantoïne}}{\text{N. allantoïne} + \text{N. ac. urique} + \text{N. bases puriques}} \times 100$$

Point n'est besoin de justifier aucune des méthodes de dosage utilisées pour effectuer toutes ces déterminations car elles sont absolument classiques. Nous ne ferons donc que les énumérer. Ce sont les suivantes :

1) N. total par microkjeldahl, avec distillation de l'ammoniac à l'aide de l'appareil de Parnas-Wagner ;

2) N. de NH_3 par la méthode de Yovanovitch ;

3) N. de urée, par la méthode de Fosse, à l'uréase et au xanthydrol ;

4) N. aminé, par la méthode de Van Slyke, après destruction de l'urée par hydrolyse acide et éviction totale de NH_3 ;

5) N. allantoïne ; soit par la méthode de Fosse après transformation en urée et dosage pondéral de cette urée ; soit par dosage à l'uréase de cette même urée, après s'être débarrassé de tout NH_3 préformé ou libéré et avoir inhibé l'uricase d'après les indications de Kraft-Mourot (*). Etant donné la nouveau-

(*) Thèse Fac. Sc. Strasbourg ; 1943.

té de cette technique, nous avons cru devoir y apporter de nouvelles justifications par les déterminations suivantes :

— Exprimées en N les valeurs extrêmes de quatre dosages, effectués sur 5 cm^3 d'une solution à 45 mg. p. 100 d'allantoïne, sont de 0 mg.,78 et 0 mg.,80. Le résultat théorique devant être, pour la prise d'essai, de 0 mg.,797, nos erreurs extrêmes oscillent donc entre + 0,3 et — 3,6 p. 100.

— Recherche, dans l'urine, d'une quantité connue d'allantoïne surajoutée. 3 cm^3 d'une urine renferment 0 mg.,40 allantoïne ; un même volume est additionné de 2 cm^3 d'une solution à 45 mg. p. 100 d'allantoïne. La valeur trouvée dans ce deuxième essai est de 0 mg.,72 de N allantoïne. La différence entre les deux déterminations nous donne la quantité d'allantoïne, exprimée en N, qui a été ajoutée. Théoriquement cette quantité est de 0 mg.,319 ; or nous en trouvons une quasi-identique de 0 mg.,320.

6) N. des corps puriques, par la méthode de Krueger-Schmidt ;

7) N. de la créatine et de la créatinine, par la méthode de Folin, en faisant appel, soit au colorimètre de Dubosq, soit à celui de Jouan à cellule photoélectrique.

Comme il ressort de cette énumération, il nous a fallu parfois changer, en cours de route, de techniques de dosages et délaisser celles que rendait impossible l'absence de certains produits chimiques.

Telles sont les règles générales de travail que nous avons suivies tout au long de cette étude ; nous n'y reviendrons donc plus, à moins toutefois que se présente la nécessité de préciser telle ou telle modalité de détail.

3° Présentation des résultats expérimentaux.

L'obligation d'être économe en papier nous a contrainte, tout au long de ce travail, à renoncer de donner une relation complète des valeurs expérimentales de chaque animal. Nous avons donc, pour condenser les résultats, consigné seulement les valeurs quotidiennes moyennes, calculées pour chaque période : prépériode, période fondamentale, postpériode.

SECTION I.

Eau.

INTRODUCTION.

L'eau peut, à juste titre, être considérée comme un des supports essentiels de la vie.

Constituant primordial de toute cellule, l'eau contribue également à réaliser le milieu liquide extérieur qui les baigne. Bien plus, sous forme de sang elle leur apporte de quoi subsister, tandis que, sous forme d'urine elle leur permet l'élimination de toutes substances excrémentitielles. Non contente d'intervenir à l'état moléculaire, elle le fait aussi à l'état ionique. En équilibre avec toutes les réactions effectuées par l'organisme, elle participe à toutes.

Fausser cet équilibre, en modifiant le mouvement de l'eau, entraînera par suite un retentissement sur tous les autres métabolismes. C'est ainsi, par exemple, que l'ingestion de grosses quantités d'eau amenées à 38°, provoque chez le lapin, comme chez le chien, un trouble de la régulation thermique : la température centrale s'abaisse (KAYSER [2]).

Une perturbation apportée aux rapports harmonieux qui unissent l'eau et l'organisme, ne serait-elle pas aussi un procédé favorable nous permettant d'étendre notre connaissance du seul métabolisme azoté, comme c'est, par de nombreux moyens, le désir du présent travail ? Ne peut-on songer, par un tel déréglage, soit à dégager la nature de certaines opérations métaboliques, soit, plus modestement, à en préciser quelques étapes ?

Et, ce n'est point là pure présomption de notre part. D'une part, en effet, KAYSER et ESTABLIER Y COSTA [3] n'ont-ils pas mis en lumière un parallélisme étroit entre polyurie et hyperallantoïnurie ? De l'autre, BONNET [1], dans des observations inédites, les documents en ayant été détruits, constate qu'avec de très forts œdèmes du poumon provoqués par des poisons gazeux, coïncide, inversement, une chute considérable d'excrétion d'allantoïne.

Approfondir davantage encore les rapports du mouvement de l'eau et des différents éléments du métabolisme azoté, tel est

donc notre but ; soit que nous déclenchions la polyurie par injection de fortes quantités de liquide de Ringer, soit que nous confiions le soin de cette opération à des substances diurétiques.

Notre programme est donc le suivant :

— tout d'abord, préciser les rapports entre les fluctuations du catabolisme purique, tout particulièrement, et celles du mouvement de l'eau, dans l'inanition encadrée de périodes de D.A.E.S. ;

— ensuite, rechercher systématiquement l'influence possible des diurétiques sur la totalité des éléments du métabolisme azoté.

BIBLIOGRAPHIE.

1. Bonnet (R.). — Travail inédit sur les œdèmes du poumon provoqués par les poisons gazeux (1939-1940).
2. Kayser (C.). — Contribution à l'étude du mécanisme de la régulation thermique. Régulation thermique et métabolisme de l'eau. *Ann. Physiol. et Physicochim. biol.*, 1929, **5**, 133-223.
3. Kayser (C.) et Establier y Costa (A.). — L'hyperallantoïnurie et l'existence d'un centre organo-végétatif du métabolisme des purines. *Ann. Physiol. et Physicochim. biol.*, 1929, **5**, 370-391.

CHAPITRE I.

Catabolisme purique et mouvement de l'eau dans l'inanition.

§ 1. — Objet du travail.

Dès 1879, Hoffmann [4] affirme qu'une alimentation sans azote succédant à l'inanition entraîne une hausse d'excrétion de l'acide urique. C'est à la même conclusion qu'aboutit Lennox [6] dans son étude si minutieusement conduite. Il convient toutefois de remarquer que la nature de la ration ternaire offerte influence différemment le rejet de l'acide urique. Tandis que, en effet, ce dernier monte nettement et, parfois même, considérablement, quand le régime glucidique vient interrompre le jeûne (692 et 717 mg./jour, par exemple, contre une moyenne de 393 au cours de l'inanition), une telle ascension ne s'observe nullement si c'est la ration lipidique qui vient succéder à l'inanition. En fait foi la comparaison des chiffres suivants : 269 et 412 mg. pour 1400 calories de crême ; 205 et 295 mg. pour 2400 calories de crême également, contre une moyenne de 375 mg. pendant le jeûne.

Quelles causes invoquer pour comprendre un tel phénomène ? Son origine est-elle métabolique ou simplement sécrétoire et en rapport avec le mouvement de l'eau ? C'est ce que nous allons examiner.

Dans le premier cas, ne pourrait-on admettre que la production d'acide urique, d'où qu'il provienne, largement favorisée par le catabolisme glucidique, ne l'est point, en revanche, par le catabolisme lipidique ? De la vraisemblance d'une telle supposition les faits suivants apportent le témoignage : Umeda [10], en effet, dans des essais sur lui-même, ne montre-t-il pas, pré-

cisément, que la substitution d'une alimentation glucidique à une alimentation lipidique entraîne une augmentation de l'N purique urinaire ? Fait confirmé et précisé par Harding, Allin, Eagles et Van Wyck [3] ; leur comparaison des excrétions quotidiennes moyennes d'acide urique dans les régimes glucidique et lipidique ne nous donne-t-elle point, effectivement, 325 contre 239 ; 382 contre 268 ; 300 contre 260 ; et enfin, 350 contre 308 ? Toutefois, on ne saurait oublier que la substitution d'un régime glucidique à un régime lipidique endogène ne va pas sans une modification du régime de l'eau, qu'il s'agisse d'une simple variation de l'activité rénale ou d'une modification au niveau des tissus entraînant rétention.

Et nous voici amenée alors à évoquer la seconde conception. S'il est vrai, suivant elle, que l'inanition, de même que le régime lipidique, provoque une rétention d'acide urique, une preuve doit nous en être apportée par la hausse concomitante de l'uricémie. Or, c'est effectivement ce qu'observent les auteurs : Lennox [5] enregistre l'accroissement de cette valeur au cours du jeûne et sa rechute très rapide lors de la reprise de l'alimentation ; quant à Harding, Allin, Eagles et Van Wyck [3], ils constatent que le taux de l'acide urique sanguin de 7.1 p. 100 dans le régime lipidique tombe à 4,5 p. 100 pour une ration glucidique.

Mais alors, s'il est établi que, chez l'homme, le mouvement de l'eau conditionne incontestablement tant la rétention d'acide urique durant le jeûne que sa décharge lors de la réalimentation, comment s'expliquer les faits contradictoires observés chez diverses espèces animales ? Chez celles-ci, en effet, lors de l'inanition succédant à un régime glucidique les ayant amenées au niveau minimum de la D.A.E.S., c'est à une hausse considérable d'allantoïnurie que l'on assiste. C'est ainsi que Boy [1] observe toujours, chez le lapin, une augmentation très sensible de cette valeur, comme en témoignent les chiffres suivants exprimés en N. : 0,036 contre 0,026 ; 0,056 contre 0,024 ; 0,059 contre 0,035 ; 0,043 contre 0,032 ; 0,042 contre 0,028. De ce comportement antagoniste de l'homme et de l'animal, Terroine E. F. et Devrient [9] en apportent une seconde preuve : les excrétions quotidiennes d'allantoïne, pour des rats de même poids, — environ 250 g. — étant en moyenne 4,7 mg. N. dans le régime glucidique et oscillant autour de 10 mg. pendant l'inanition.

A quelles causes attribuer une si troublante opposition de l'homme aux mammifères ? L'allantoïne, produit terminal du catabolisme purique des seconds se comporterait-il tout autre-

ment que l'acide urique, terme ultime de ce même catabolisme chez l'homme ? Et, notamment, les propriétés physico-chimiques différentes des deux corps ne sont-elles point à la base de l'orientation opposée que suit leur excrétion ? Enigme délicate à résoudre, car alors on ne sait plus au juste ce qui caractérise les opérations cataboliques du jeûne. Comportent-elles une production supplémentaire de déchets tant puriques que protidiques ? Ajoutent-elles, comme TERROINE E. F. [8] y insiste fortement dans le cas de l'usure protéique, une dépense non spécifique à la dégradation spécifique caractéristique de la D.A.E.S. ? A moins que toutes ces modifications ne soient, au total, dépourvues de tout intérêt métabolique, ne relevant que de variations du mouvement de l'eau.

Or, une observation très suggestive se dégage d'un examen attentif des faits consignés par BOY [1] dans ses études sur le lapin ; observation de nature à jeter quelque clarté sur ce problème confus.

Allant au-devant de l'objection relative à l'intervention d'un trouble rénal d'élimination dans le jeûne et pour éviter précisément ce trouble, BOY injecte aux animaux d'assez fortes doses de liquide de Ringer. Mais, cette précaution, l'auteur ne l'a pas prise, ni dans son unique expérience sur le chien, ni dans celles, nombreuses, sur le porc, se contentant d'offrir à ces animaux de l'eau de boisson à volonté. Dans ces conditions, le volume urinaire peut, au cours du jeûne, être réduit au 1/4 et même davantage de sa valeur normale et, corrélativement, on observe une chute d'excrétion d'allantoïne : 0,191 contre 0,288 ; 0,132 contre 0,196 ; 0,094 contre 0,140 chez le porc.

L'antagonisme apparent entre homme et lapin ne peut-il pas s'évanouir alors en admettant que toujours le catabolisme purique s'accroît par inanition, mais que sa hausse passe inaperçue — qu'il s'agisse de la production d'acide urique ou d'allantoïne — masquée qu'elle est par une rétention que conditionne le mouvement de l'eau, soit au niveau des tissus, soit à celui du rein ?

S'il en est bien ainsi, la preuve en est aisée : ces caractérisques urinaires d'inanition, apparemment différentes, nous devons les obtenir à volonté suivant que le jeûne succédant à un régime glucidique strict comportera ou non un fort mouvement d'eau dans l'organisme. Pour un volume urinaire très faible, ce qui est le cas d'un animal inanitié auquel on se contente simplement d'offrir de l'eau de boisson, la rétention dominera la

production et l'allantoïnurie diminuera. En revanche, lors d'une introduction parentérale de Ringer maintenant normal le volume urinaire, aucune rétention ne se produira et l'on assistera alors à une montée d'allantoïnurie, traduisant l'excès de production de déchets puriques.

Rechercher si les conséquences de l'inanition se traduiront, tantôt par une chute, tantôt par une hausse de l'allantoïnurie suivant que le volume urinaire sera fortement abaissé, comme conséquence de la seule inanition, ou maintenu normal par injections de solutions salines pendant toute la durée du jeûne ;

Examiner les variations simultanées du rejet du bloc oxypurique ;

Tel est donc l'objet de notre étude.

§ 2. — **Résultats expérimentaux.**

Les résultats expérimentaux sont réunis dans les Tableaux I et II. On y trouvera les valeurs moyennes quotidiennes afférentes à chaque période. En réalité, dans chacune d'elles, les récoltes d'urine, les dosages de N. total, N. allantoïne ont été effectués au jour le jour. Seuls les corps puriques, quantitativement trop faibles, ont été déterminés sur la somme des récoltes de trois jours.

En effet, en tout cas, la période d'inanition totale n'excède pas cette durée. Nous craignions que les animaux ne succombent à un jeûne prolongé davantage. L'examen des résultats nous montrera, du reste, que pour l'étude du présent problème, cette durée est amplement suffisante.

Les injections de Ringer, faites à l'inanition, l'ont été en une seule fois (20 cm^3).

Tous les animaux maigrissent au cours du jeûne et reprennent généralement du poids à l'inanition protéique.

Les résultats expérimentaux n'appellent aucun autre commentaire.

TABLEAU I. — Catabolisme purique à l'inanition quand est offerte seulement l'eau de boisson.
(Moyennes quotidiennes).

Nature de la période	Durée de la période (jours)	Poids initial de l'animal (g)	Poids terminal de l'animal (g.)	Volume urinaire (cm^3)	N total (mg.)	N allantoïne (mg.)	N des corps puriques (mg.)
Rat 1 (♀).							
Inanition totale, succédant à l'inanition protéique	3	155	135	4	37,80	4,2	0,45
Inanition protéique	6	135	140	36,1	37,9	8,0	0,58
Rat 2 (♀).							
Inanition totale, succédant à l'inanition protéique	3	142	130	3	35,0	4,6	0,47
Inanition protéique	6	130	128	37,31	38,0	7,5	0,46
Rat 5 (♂).							
Inanition protéique (commencée depuis 7 jours)	3	212	203	37,6	36,78	6,96	0,65
Inanition totale	3	203	170	8,3	45,8	4,7	0,37
Inanition protéique	3	170	180	36	31,25	6,65	0,39

TABLEAU II. — Catabolisme purique à l'inanition, lors d'injections intrapéritonéales quotidiennes de 20 cm³ de Ringer durant cette période.

(Moyennes quotidiennes).

Nature de la période	Durée de la période (jours)	Poids initial de l'animal (g.)	Poids terminal de l'animal (g)	Volume urinaire (cm³)	N total (mg.)	N allantoïne (mg.)	N des corps puriques (mg.)
Rat 3 (♂).							
Inanition protéique (commencée depuis 7 jours)	3	142	143	42,6	37,31	7,43	0,55
Inanition totale (injection quotidienne de 20 cm³ Ringer)	3	143	110	22	60,8	8,1	0,50
Inanition protéique	3	110	117	30,5	24,5	6,3	0,57
Rat 4 (♂).							
Inanition protéique (commencée depuis 7 jours)	3	155	155	43,6	37,5	7,1	0,55
Inanition totale (injection quotidienne de 20 cm³ Ringer)	3	155	130	30	55,8	6,0	0,40
Inanition protéique	3	130	140	39	30,0	5,8	0,57

§ 3. — Discussion des résultats.

Nous examinerons successivement les deux grandeurs dont nous avons déterminé la valeur : dépense azotée totale et catabolisme purique.

1° Grandeur de la dépense azotée totale.

Faisant succéder le régime glucidique à l'inanition — elle-même précédée d'une mise initiale à la D.A.E.S. — nous n'enregistrons aucune modification ou parfois seulement une chute légère de l'excrétion azotée globale. C'est ce dont témoigne la comparaison des valeurs suivantes : 37,9 contre 37,8 (Rat 1, Tableau I) ; 38,8 contre 35,0 (Rat 2, Tableau I) et, enfin, 31,25 contre 45,8 (Rat 5, Tableau I).

Ne sont-ce point là des valeurs typiques de D.A.E.S. ? Or, c'est là un résultat paradoxal. Viennent à son encontre tous ceux antérieurement acquis. En effet, irréfutablement, les travaux déjà anciens (*) de Zeller, Benedict, Rubner, etc..., montrent que l'administration de glucides, interrompant le jeûne, abaisse du même coup la dépense azotée, ce dont les lipides sont incapables. Plus récemment, ne voit-on point, avec Boy [1] le lapin sextupler, et parfois davantage, son excrétion azotée tandis qu'il passe de la D.A.E.S. au jeûne ? Sans doute, le rat est-il moins sensible à cette variation de régime, mais ce n'est là qu'une différence de degré qui ne saurait, en aucun cas, expliquer cette aberrante fixité de l'azote total que nous signalons ici.

Cependant, l'opposition d'avec nos prédécesseurs ne serait-elle qu'apparente ? Et ne peut-on invoquer, pour la comprendre, la superposition dans nos résultats de deux opérations antagonistes ?

Absence d'une hausse d'excrétion azotée durant le jeûne ? L'entrée en jeu d'un processus métabolique tendant à en augmenter la grandeur que vient contrebalancer une rétention rénale, dérobant, en revanche, cet accroissement à nos yeux : voici qui explique cette anormale invariabilité de la dépense azotée à l'inanition. Inversement, sa troublante absence de chute quand, à ce régime, succède la D.A.E.S. est la résultante de deux phénomènes inverses : à la limitation de la dépense

(*) On trouvera l'exposé détaillé et les références bibliographiques de ces travaux dans l'ouvrage de Terroine E. F. [7].

que contrôle un processus métabolique, s'oppose, en effet, l'activité rénale visant à décharger l'excès d'azote retenu dans le jeûne.

Que le mouvement de l'eau masque ainsi des opérations spécifiques, nous en avons la présomption dans la fluctuation concomitante du volume urinaire : infime dans l'inanition, il s'élève à la D.A.E.S., 4 cm³ contre 36,1 (Rat 1, Tableau I) ; 3 cm³ contre 37,3 (Rat 2, Tableau I) et 8,3 cm³ contre 36 (Rat 5, Tableau I). Toutefois, une expérience cruciale pourra seule commuer cette présomption en certitude. Si, par une injection quotidienne de Ringer pendant l'inanition, nous suppléons à la paresse d'excrétion rénale, nous devons alors mettre pleinement en lumière les fluctuations métaboliques qu'impose un changement de régime. Or, c'est précisément ce que nous observons. Confirmant, dans ces conditions, les résultats de Boy [1] n'enregistrons-nous pas, en effet, une hausse très marquée de la dépense azotée totale quand le jeûne remplace la D.A.E.S. ? Les valeurs suivantes s'en portent garantes : 60,8 contre 37,31 (Rat 3, Tableau II) ; 55,8 contre 37,5 (Rat 4, Tableau II) soit une augmentation de 60 p. 100 chez le premier animal, de 46,8 p. 100 chez le second, alors que dans le cas le moins défavorable, celui du Rat 5 (Tableau I) celle-ci n'est que de 24,4 p. 100. Et, corrélativement, les volumes urinaires sont, sinon identiques, du moins peu inférieurs dans le jeûne : 22 contre 42,6 (Rat 3, Tableau II) ; et 30 contre 43,6 (Rat 4, Tableau II). Inversement, le passage de l'inanition au régime glucidique s'accompagne d'une chute rapide et profonde de la dépense azotée avec retour aux valeurs caractéristiques de la D.A.E.S. : l'excrétion azotée tombant de 60,8 à 24,5 (Rat 3, Tableau II) et de 55,8 à 30 (Rat 4, Tableau II). Quant aux volumes urinaires, ils demeurent toujours égaux à eux-mêmes, avec des valeurs de 30,5 cm³ (Rat 3, Tableau II) et de 39,0 cm³ (Rat 4, Tableau II).

Incontestablement, par conséquent, il y a, au cours du jeûne, rétention d'azote total. C'est là un facteur qu'il ne faudra point négliger dans l'interprétation de toute étude du métabolisme azoté dans cet état, à moins, toutefois, de déjouer la difficulté par injection d'eau en quantité suffisante pour annihiler ainsi cette rétention.

2° Le métabolisme purique.

A moins d'imaginer une indépendance totale de comportement du catabolisme purique, tout nous porte à croire, tant par ana-

logie avec ce que nous venons d'éclaircir au sujet de la dépense azotée totale que par déduction tirée du travail de Boy [1] sur le lapin, que l'allure de ce catabolisme est, elle aussi, soumise à un facteur contingent et d'origine rénale.

a. *Corps puriques.* — Les variations des corps puriques — sensu stricto — sont peu cohérentes. Dans les mêmes conditions, passage du jeûne au régime glucidique, leurs valeurs montent chez le Rat 1 (0,45 à l'inanition contre 0,58 à la D.A.E.S.), elles demeurent fixes chez le Rat 2 (0,47 contre 0,46, Tableau I).

En revanche, si les animaux reçoivent des injections quotidiennes de Ringer durant le jeûne, il semble bien que les corps puriques s'élèvent légèrement lorsque cet état est suivi par la D.A.E.S. (0,50 pour 0,57, Rat 3, Tableau II ; 0,40 pour 0,57, Rat 4, Tableau II).

Quoi qu'il en soit, les modifications que subissent les corps puriques ne nous attarderont pas davantage, leurs amplitudes étant du reste très faibles car les quantités rejetées en valeur absolue sont très petites.

b. *Allantoïne.* — De même que précédemment, lors d'une alimentation glucidique succédant à l'inanition, la chute de la dépense azotée globale que l'on attendait logiquement était masquée par une accélération d'élimination rénale, de même cette dernière, supposons-nous, provoque une véritable décharge d'allantoïne stockée au cours du jeûne.

Le tableau suivant est, à cet égard, fort suggestif. N'y sont portées que les valeurs quotidiennes moyennes déterminées, pour ce qui est de la phase de D.A.E.S., sans tenir compte du premier jour, influencé qu'il est par l'état antérieur de jeûne :

Rats n°	N allantoïne en mg.		Différence	
	Inanition	D.A.E.S.	en valeur absolue	en p. 100
—	—	—	—	—
1	4,2	8,0	+ 3,8	+ 92,8
2	4,6	7,5	+ 2,9	+ 63
5	4,7	6,65	+ 2,35	+ 28

Ainsi donc, l'allantoïne peut augmenter de 90 p. 100 quand, à l'inanition, succède la D.A.E.S. Or, c'est bien semblables résultats qui furent signalés chez l'homme, pour l'acide urique.

S'il est vrai qu'une telle décharge d'allantoïne n'est que le contre-coup d'une excrétion très réduite durant le jeûne, excrétion qui ne dépasse pas quelques cm^3, en régularisant celle-ci par des injections intrapéritonéales quotidiennes de Ringer, nous devrons, du même coup, abolir celle-là. Et c'est effectivement ce

qui a lieu. A ces sautes prodigieuses des valeurs d'allantoïne leur fait place une fixité relative : la valeur de 8,1 au jeûne encadrée dans les pré et postpériodes de celles, voisines, de 7,43 et 6,3 (Rat 3, Tableau II) ; l'allantoïne de 6,0 à l'inanition est respectivement de 7,1 et 5,8 dans les pré et postpériodes (Rat 4, Tableau II).

Au total donc, les mammifères, et pour l'allantoïne, nous offrent le pendant des faits signalés par tous les auteurs sur le comportement de l'acide urique, chez l'homme et à l'inanition.

L'étude du métabolisme au jeûne implique donc toujours les mêmes précautions : ou tenir compte du phénomène contingent de rétention rénale ou l'abolir par un apport suffisant d'eau.

Si le rôle du mouvement de l'eau dans les caractéristiques urinaires d'inanition concernant tant le métabolisme azoté global que le métabolisme purique est donc pleinement démontré, reste, en revanche, à élucider le mécanisme intime des opérations gouvernant, chez l'animal et au jeûne, ce dernier métabolisme.

Deux processus, en effet, peuvent être invoqués : ou bien, l'acide urique est retenu dans les tissus — et de fait, Folin, Berglund et Derick [2] n'en montrent-ils point l'augmentation de concentration — ce n'est que lors de son débloquage que s'opérerait sa transformation en allantoïne ; ou bien, c'est l'allantoïne elle-même que captent les tissus pour ne la libérer que quand, à l'inanition, fait suite une alimentation glucidique.

Seule, la connaissance de la concentration respective des tissus en acide urique et en allantoïne au cours du jeûne, apportera la solution de ce problème.

Conclusions.

1. Lors d'une inanition de courte durée, faisant suite à un régime préliminaire de D.A.E.S., on constate tout à la fois une absence complète d'augmentation de la dépense azotée et de faibles valeurs d'allantoïne, tandis que, concomitamment, le volume urinaire est très réduit.

Au retour à la D.A.E.S., il n'y a point de chute d'azote total et, en revanche, une hausse d'allantoïne pouvant atteindre 95 p. 100 ; simutanément, l'excrétion est abondante.

2. Ces phénomènes sont le fait d'une cause contingente d'origine rénale. En maintenant constamment abondant le volume urinaire — par injections quotidiennes de Ringer au cours du

jeûne — d'une part, les fluctuations normales de la dépense azotée sont mises au jour — augmentation durant l'inanition, restriction lors d'une alimentation glucidique — de l'autre, le taux de l'allantoïne excrété demeure constant.

3. Toute étude de catabolisme azoté, fondée sur l'évaluation des déchets urinaires, même pendant une période prolongée, et au cours de laquelle des précautions ne sont pas prises pour maintenir le volume urinaire à un certain niveau risque donc d'aboutir à des conclusions erronées, en confondant les conséquences d'une simple rétention et celles des opérations métaboliques.

BIBLIOGRAPHIE.

1. Boy (G.). — La répartition des représentants urinaires du métabolisme azoté et sa signification physiologique. VI. L'inanition. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1934, **16**, 1009-1106.
2. Folin (O.), Berglund (H.) and Derick (C.). — The uric acid problem. An experimental study on animals and man, including gouty subjects. *J. of biol. Chem.*, 1924, **60**, 361-471.
3. Harding (V. J.), Allin (K. D.), Eagles (B. A.) and Van Wyck (H. B.). — The effect of high fat diets on the content of uric acid in blood. *J. of biol. Chem.*, 1925, **63** 37-53.
4. Hoffman (K. B.). — Lehrbuch der Zoochemie. Wien, 1879 (d'après Burian und Schur. *A. f. d. ges. Physiol.*, 1908, **80**, 241-343.
5. Lennox (W. G.). — Increase of uric acid in the blood during starvation. *J. of Am. Med. Ass.*, 1924, **82**, 602-604.
6. Lennox (W. G.) — A study of the retention of uric acid during fasting. *J. of biol. Chem.*, 1925, **66**, 521-571.
7. Terroine (E. F.). — Le métabolisme de l'azote. Dépenses, besoins, couverture. *Presses universitaires de France*, Paris, 1933.
8. Terroine (E. F.). — Das Minimum der spezifisch-endogenen Stickstoff-ausscheidungen. Bedingungen zur Erreichung desselben ; seine Merkmale, Gründe für seine Verwendung als basis jeder Untersuchung des Stickstoffabbaus. *Bioch. Zeit.*, 1937, **293**, 435-452.
9. Terroine (E. F.) et Devrient (T.). — La synthèse de la créatine et des corps puriques aux dépens des protéines dans le catabolisme exogène. *Trav. des Membres de la Soc. Chim. biol.*, 1941, **23**, 1130,1139.
10. Umeda (N.). — The influence of fat and carbohydrate on the excretion of endogenous purines in the urine of dog and man. *B. J.*, 1915, **9**, 424-438.

CHAPITRE II.

Les diurétiques : Diurétine, Rhodiaphylline, Neptal.

§ 1. — Objet du travail.

L'étude des modifications qu'une polyurie provoquée par une substance diurétique peut déterminer dans la grandeur et la répartition des déchets azotés a déjà tenté bon nombre de chercheurs. Elle présente, en effet, de multiples intérêts. Par elle, il est tout d'abord possible d'espérer connaître les propriétés caractéristiques des substances diurétiques, de savoir si ces dernières touchent uniquement la perméabilité rénale ou interviennent profondément dans le métabolisme de l'eau par une action tissulaire. On peut également rechercher si, comme certains l'ont pensé, l'accroissement du rejet de l'eau n'est que la conséquence obligatoire et secondaire d'une hausse de l'excrétion de divers composés azotés, déchets puriques en particulier, lesquels seraient les véritables détenteurs de la puissance diurétique. On peut enfin, par la polyurie provoquée, songer à fixer plus aisément qu'on ne le fait à l'ordinaire les étapes que parcourent les divers composés azotés avant de revêtir leur forme excrémentitielle définitive.

Si, en effet, la vitesse d'excrétion de tous les catabolites est accrue, ne peut-on espérer recueillir dans l'urine, en quantité plus importante qu'à l'habitude, les précurseurs des déchets ultimes qui n'auraient point eu le temps de se transformer ? N'aura-t-on point, de cette manière, la possibilité de projeter plus de clarté sur la succession des opérations du métabolisme intermédiaire ? Par exemple, ne saisira-t-on pas les antécédents de la créatinine cachés encore dans une profonde obscurité ? s'il s'agit de la créatine, comme certains le pensent, n'assistera-ton pas à une hausse de celle-ci corrélative à une chute de celle-là ?

Si, comme l'a montré Mourot [15], la dégradation des purines est poussée au-delà de l'allantoïne, vers l'acide allantoïque et l'urée, n'atténuera-t-on pas l'importance du phénomène par une polyurie intense et ne provoquera-t-on pas une hausse de la première et une chute simultanée des seconds ? Si l'azote indéterminé renferme, pour une bonne part, des substances uréifiables, son taux ne s'élèvera-t-il pas tandis que s'abaissera celui de l'urée ?

La possibilité de telles éventualités, entre tant d'autres, nous a particulièrement séduite et incitée à reprendre l'étude de l'action des diurétiques sur l'excrétion azotée, cela d'autant plus que les recherches antérieures n'ont apporté que des constatations disséminées et très souvent peu cohérentes, ainsi que nous l'allons montrer.

En ce qui touche au métabolisme protéique, une hausse de l'excrétion d'urée a été signalée par Izar [9] lors de l'emploi du calomel et par Duron [5] (relèvement du coefficient azoturique et chute du coefficient de Maillard) dans le traitement par le neptal. Mais il ne semble nullement qu'il y ait là une conséquence obligatoire de la polyurie, bien au contraire. Lors du traitement : par des diurétiques mercuriels variés, Schmidl [18], sur 8 cas, note 4 augmentations et 4 diminutions ; par le neptal, le salyrgan et le novasurol, Hatzegianu, Gavrila et Borbil [7] provoquent parfois une légère élévation mais, le plus souvent, ne relèvent aucun changement ; par le tachydol, Lévi [12] n'enregistre aucune modification ; par le neptal, Chabanier, Lebert et Lumière [2] voient l'excrétion uréique diminuer ; par le neptal encore, Praliaud [17] n'observe aucune modification sensible s'il compare les excrétions par périodes de 3 jours. Et si, pour ce dernier corps, Duron [5] admet une modification du métabolisme des protéines, Chabanier, Lebert et Lumière [2] affirment, au contraire, qu'il n'y a nul changement du métabolisme protéique.

A la vérité, toutes ces constatations sont de bien médiocre intérêt pour le problème qui nous préoccupe. Faites, le plus souvent, chez des sujets présentant un œdème plus ou moins volumineux, elles confondent les résultats d'une action sur le métabolisme, dans l'éventualité d'existence d'une telle action, avec ceux de la décharge des substances dissoutes dans le liquide d'œdème. Seule, une investigation poursuivie chez un sujet sain peut renseigner sans équivoque sur l'existence d'une intervention, directe ou secondaire, des diurétiques sur la mar-

che des processus uréogénétiques. En outre, la détermination de l'urée ne peut, à elle seule, mesurer ni la grandeur du catabolisme protidique, ni le degré d'achèvement de ce catabolisme ; la connaissance de la répartition complète des déchets d'origine protéique est, pour cela, indispensable.

L'attention des chercheurs fut tout naturellement appelée sur les déchets puriques pour deux raisons : la première, qu'on a de tout temps tenté de hâter leur élimination chez le rhumatisant et le goutteux par l'administration de diurétiques variés ; la seconde, sur laquelle Kayser et Establier y Costa [10] ont particulièrement insisté, qu'il y a un lien très étroit entre allantoïnurie et diurèse, l'une et l'autre présentant des variations de même sens, quel que soit l'agent modificateur du volume urinaire. Toutefois, les résultats acquis sont loin d'apporter la conviction que les diurétiques modifient nécessairement l'excrétion purique, à plus forte raison qu'ils agissent sur la marche du catabolisme purique.

Chez l'homme : l'excrétion d'acide urique serait accrue par le calomel (Izar [9]), le novasurol (Muhling [16]), le thé (Hess et Schmoll [8]), les diurétiques mercuriels (Ferranini et Fontana [6]), la caféine (Lewinthal [13]) ; dans le cas de la caféine, la hausse s'étendrait à l'ensemble des corps puriques (Lewinthal [13] ; Brugsh [1]). D'autre part, Kayser et Establier y Costa [10] voient monter parallèlement la diurèse et l'allantoïnurie chez un cirrhotique traité par le novasurol. Mais l'accroissement de l'acide urique n'est retrouvé ni par Krüger et Schmidt [11], ni par Minkowski [14], après administration de caféine même à fortes doses.

Chez le Lapin : la caféine (Stransky et Inagawa [19], Dresel et Ullmann [4]) et la diurétine (Dresel et Ullmann [4]) provoquent une hyperallantoïnurie dont les derniers auteurs voient la cause dans une excitation du système nerveux par les substances administrées. Mais, lorsque après critique de la méthode de dosage de l'allantoïne pratiquée par leurs prédécesseurs et substitution d'une nouvelle technique qu'ils estiment plus exacte, Chrometzka et Schnoor [3] reprennent l'étude de l'action du salyrgan, du novasurol et de la diurétine, ils ne trouvent que des augmentations médiocres et inconstantes de l'allantoïnurie, toujours accompagnées, lorsqu'elles s'observent, par des élévations correspondantes de l'excrétion d'acide urique.

Dans ce domaine, l'investigation devait donc être entièrement reprise et cela dans le respect des conditions permettant de

dégager avec certitude, non une action brutale et temporaire sur l'excrétion des déchets puriques, mais une intervention continue dans les processus qui les livrent.

Enfin, nous n'avons trouvé, dans la bibliographie, qu'une seule indication relative aux corps créatiniques, celle donnée par Muhling [16] d'après qui le novasurol provoquerait une montée de créatinine dans l'urine des 24 heures du sujet sain. Ici l'étude était donc entièrement à faire.

Pour des raisons dites déjà (Terroine [20]) les recherches dont la nécessité vient d'être indiquée ne pouvaient être reprises avec chance de succès que poursuivies sur des sujets normaux, amenés et maintenus au niveau minimum de leur dépense azotée endogène spécifique. Elles le devaient être aussi en employant des diurétiques de constitution différente afin qu'on pût savoir si les constatations éventuellement faites relevaient uniquement de la polyurie ou, au contraire, en tout ou en partie, d'une action spécifique propre à chacun des corps examinés.

Ainsi :

Amener des sujets sains au niveau minimum de la dépense azotée endogène spécifique et continuer à leur administrer pendant tout le cours des essais une ration privée de protéines mais largement suffisante pour la satisfaction de tous les besoins autres que les besoins azotés ;

Administrer à ces sujets des diurétiques variés pendant une période suffisamment longue pour éliminer toute action brutale et temporaire ;

Enregistrer les conséquences d'un tel traitement sur la répartition de l'azote urinaire entre les déchets de toute origine, ceci afin de savoir si les diurétiques exercent une action directe ou secondaire sur la grandeur et la nature des divers éléments du catabolisme azoté et si, en particulier, ils renforcent le rejet de certains intermédiaires de la dégradation ou en font apparaître d'autres, normalement absents ;

Tel est l'objet de la présente investigation.

§ 2. — **Technique.**

Quelques points seulement sont à préciser.

Trois diurétiques, d'inégale puissance, ont été expérimentés :

— la diurétine, mélange de théobromine (3,7-diméthyl-2,6-

dioxypurine) et de salicylate de soude, qui doit son action sur la diurèse au premier composé ; comme nous l'avons montré dans une étude antérieure [21], l'acide salicylique ne provoque une augmentation du volume urinaire, chez le sujet sain, que pour l'administration de très fortes doses, considérablement plus élevées que celles introduites par la diurétine dans le présent travail ;

— la rhodiaphylline dont l'agent actif est la théophylline (1,3-diméthyl-2,6-oxypurine) ;

— le neptal (hydroxy-mercuri-propanolamide de l'acide orthocarboxyphénoxyacétique).

L'action de ces corps sur le rein varie avec les quantités administrées ; si ces dernières atteignent une certaine valeur, particulièrement dans le cas du neptal, non seulement la polyurie n'est plus provoquée mais on assiste à un véritable blocage du rein.

Des recherches préliminaires nous ont permis de fixer les doses à employer pour éviter cet écueil. Les quantités administrées ont alors été celles en mesure de provoquer une polyurie continue pendant plusieurs jours. Elles sont injectées dans le péritoine et fractionnées en deux doses quotidiennes afin de maintenir, autant que faire se peut, une polyurie permanente.

§ 3. — **Résultats expérimentaux.**

Nos données expérimentales ont été rassemblées dans le Tableau I ; les nombres qui y figurent sont les moyennes quotidiennes de chaque période.

En ce qui regarde l'efficacité des diurétiques chez le sujet sain, il est intéressant de relever tout d'abord que, pour une même dose d'un même corps, elle peut varier considérablement d'un individu à un autre, ce dont permet de se rendre compte l'examen des Tableaux II et IV, 1re colonne ; pour une même dose de neptal (2 mg.,8 - 2 mg.,9 par kg. 24 heures) la diurèse s'élève respectivement de 37,75 et 15 p. 100 chez les Rats 6, 7 et 8.

TABLEAU I.

Nature de la période	Poids du sujet au début et à la fin g.	Volume urinaire cm^3	N total mg.	N urée mg.	N aminé mg.	N de NH_3 mg.	N allantoïne mg.	N des corps puriques mg.	N créatinine mg	N créatine mg.	N Indéterminé mg.
I. — DIURÉTINE.											
Rat 1.											
Glucidique	205-190	23	38,3	17,4	1,9	3,0	8,9	0,74	3,0	0,4	0
— + Diurétine (5 mg. par jour)...	190-170	25	32,5	14,6	1,7	2,5	7,2	0,57	2,7	0,4	2,8
—	170-160	17	32,5	16,6	1,4	2,4	5,4	0,60	2,5	0,4	3,2
Rat 2.											
Glucidique	185-175	27	31,3	13,8	1,6	2,9	6,7	0,62	2,8	0,2	2,7
— + Diurétine (10 mg. par jour)..	175-160	29	29,9	13,3	1,7	2,2	6,3	0,57	2,7	0,3	2,6
—	160-150	18	31,1	13,6	1,4	1,5	4.8	—	2,4	0,18	—
Rat 3.											
Glucidique	182-175	27	35,0	16,7	2,1	2,3	7,7	0,58	2,6	0,4	2,6
— + Diurétine (10 mg. par jour)...	175-165	34	30,5	13,5	1,4	2,1	6,8	0,37	2,4	0,28	3,7
—	165-155	21	25,8	10,9	1,4	2,4	5,6	0,47	2,2	0,28	2,6
II. — RHODIAPHYLLINE.											
Rat 4.											
Glucidique	170-155	16	41,2	15,3	3,3	3,3	9,1	0,7	2,5	0	7,0
— +Rhodiaphylline(0 mg.,46 par jour)	155-155	26	28,9	7,7	2,2	2,1	7,1	0,5	2,4	0,9	6,0
—	155-137	19	25,7	9,2	2,2	1,1	5,0	0,4	2,3	0,25	5,2
Rat 5.											
Glucidique	165-155	19	50,5	19,1	2,1	4,0	10,7	0,4	2,1	0,1	12
— +Rhodiaphylline(0 mg.,46 par jour)	155-145	28	37,3	14,2	2,5	2,4	9,2	0,4	2,0	1,6	5
—	145-135	17	22,9	5,9	1,9	1,8	5,4	0,3	1,8	0,1	5,7

TABLEAU I (*Suite*).

Nature de la période	Poids du sujet au début et à la fin (g.)	Volume urinaire (cm^3)	N total (mg.)	N urée (mg.)	N aminé (mg.)	N de NH_3 (mg.)	N allantoïne (mg.)	N des corps puriques (mg.)	N créatinine (mg.)	N créatine (mg.)	N indéterminé (mg.)
III. — NEPTAL.											
Rat 6.											
Glucidique.....	135-125	19	34,9	16,0	2,4	1,7	6,3	0,4	2,1	0,05	5,0
— + Neptal (0 mg.,34 par jour).	125-115	24	29,3	11,3	2,5	1,8	6,0	0,3	1,9	0,7	4,8
—	115-110	16	22,7	5,5	2,1	1,5	4,5	0,3	1,9	0,15	7,7
Rat 7.											
Glucidique.....	110-95	14	30,7	13,3	2,3	2,2	5,9	0,2	2,0	0,1	4,7
— + Neptal (0 mg.,26 par jour).	95-90	22	28,9	9,4	2,1	2,3	5,4	0,3	1,8	1,5	6,1
—	90-78	11	23,9	7,5	1,9	1,9	4,0	0,5	1,8	0,3	6,0
Rat 8.											
Glucidique.....	230-220	27	47,5	24,1	2,1	3,3	8,4	0,76	3,5	0,2	5,2
— + Neptal (0 mg.,64 par jour).	220-210	30	41,8	18,5	4,2	3,6	7,9	0,67	3,3	0,4	3,2
—	210-196	25	33,9	16,3	1,7	2,0	7,0	0,59	3,2	0,16	3,0
Rat 9.											
Glucidique.....	210-200	23	42,5	22,7	2,3	3,4	8,0	0,74	3,1	0,5	1,8
— + Neptal (0 mg.,69 par jour).	200-180	27	41,5	25,0	2,7	2,3	8,1	0,97	2,7	0,6	0
—	180-170	24	33,5	16,9	1,8	2,3	6,5	0,45	2,7	0,6	2,3

D'autre part, lorsqu'on relève les valeurs excrétées par période de 48 heures, on constate que la hausse est immédiate, dès l'octroi du médicament, qu'elle se maintient pendant toute la durée du traitement, qu'elle disparaît aussitôt sa cessation avec même parfois un certain affaiblissement au début. Cette marche de la diurèse apparaît très bien dans les données ci-dessous, rapportées à titre d'exemple.

	Volumes urinaires des 48 heures (cm^3)			
Diurétine	Rhodiaphylline		Neptal	
(sujet 3)	(sujet 4)	(sujet 5)	(sujet 6)	(sujet 7)
—	—	—	—	—
		Prépériode		
51	—	—	41	35
54	23	35	41	23
60	37	43	33	29
		Période diurétique		
65	58	53	45	42
73	57	66	53	48
65	45	53	50	45
		Postpériode		
33	38	27	30	24
49	39	33	34	23
47	37	43	33	20

Cet ensemble de constatations mérite d'être retenu car il est fort important pour la solution des problèmes présentement posés. En effet, l'action diurétique étant permanente et d'intensité sensiblement constante pendant toute la durée d'administration des produits, toute variation éventuellement observée de l'excrétion des divers déchets du métabolisme ne pourra être rapportée à un à-coup de sécrétion, mais bien à une modification continue dans la production ou la transformation.

Les résultats expérimentaux, en eux-mêmes, n'appellent aucune autre observation.

§ 4. — **Discussion des résultats.**

L'intérêt de la comparaison des trois diurétiques étudiés réside non seulement dans la différence de leur constitution chimique mais aussi et surtout dans le fait de leur inégalité de puissance. La hausse permanente de volume urinaire maxima

enregistrée fut, en effet, de 40 p. 100 avec la diurétine, 50 p. 100 avec la rhodiaphylline, 75 p. 100 avec le neptal. On peut donc espérer que, si les diurétiques agissent vraiment sur certaines phases du catabolisme azoté, les conséquences de leur action seront d'autant plus marquées que la polyurie provoquée est plus intense.

Qu'en est-il ? C'est ce que nous allons examiner en nous servant : pour la grandeur de la D.A.E.S. et la répartition des éléments de cette dépense, des données contenues dans les Tableaux II, III et IV ; pour les caractéristiques des catabolismes protidiques et puriques de celles réunies dans le Tableau V.

1° Grandeur de la dépense azotée totale.

Quel que soit le corps employé, quelle que soit l'intensité de la diurèse provoquée, la D.A.E.S. ne présente aucune modification qui mérite d'être retenue ; celles observées, toujours très faibles, sont de sens variable. Il est particulièrement significatif de constater la constance à peu près parfaite de la D.A.E.S. lorsque les doses des divers diurétiques administrés ont déterminé les polyuries les plus accentuées : chez le Rat 3, traité par la diurétine (Tableau II), un accroissement de volume urinaire de 41 p. 100 est accompagné par une variation de la D.A.E.S. de + 0,3 p. 100 ; chez le Rat 5 (Tableau III), la rhodiaphylline accroît l'excrétion de 50 p. 100 et la D.A.E.S. de 3 p. 100 ; enfin chez le Rat 7 (Tableau IV), une montée de 75 p. 100 du volume urinaire, provoquée par le neptal, n'est accompagnée que par une hausse de 5,8 p. 100 de la D.A.E.S.

Toutefois, avant d'affirmer que les agents diurétiques sont dépourvus de toute nocivité à l'égard des tissus ; que leur intervention ne comporte la production supplémentaire d'aucune substance azotée, il convient de procéder à l'étude de la répartition des éléments de la dépense. En effet, on ne peut rejeter *a priori*, au contraire, une interconversion de ces divers éléments et, en particulier, un accroissement de déchets puriques corrélatif à une chute de déchets protidiques.

TABLEAU II.

Nature de la période	Volume urinaire	Dépense azotée endogène totale	Métabolisme protidique (N urée + N aminé + N de NH_3)	Métabolisme purique (N allantoïne + N des corps puriques)	Corps créatiniques		N indéterminé
					N créatinine	N créatine	
Rat 1. — Diurétine (28 mg. par kg. 24 h.).							
Prépériode	23	38,3	22,3	9,64	3,0	0,4	0
Postpériode	17	32,5	20,4	6,0	2,5	0,4	3,2
Moyenne des pré et postpériodes	20	35,4	21,3	7,82	2,7	0,4	1,6
Période à Diurétine	25	32,5	18,8	7,77	2,7	0,4	2,8
Différence en valeur absolue	+ 5	— 2,9	— 2,5	— 0,05	0	0	+ 1,2
Différence en p. 100	+ 25	— 8,1	— 13,1	— 0,6	0	0	+75
Rat 2. — Diurétine (60 mg. par kg. 24 h.).							
Prépériode	27	31,3	18,3	7,32	2,8	0,2	—
Postpériode	18	31,1	16,5	5,40	2,4	0,18	—
Moyenne des pré et postpériodes	22,5	31,2	17,4	6,36	2,6	0,19	—
Période à Diurétine	29	29,9	17,2	6,87	2,7	0,3	—
Différence en valeur absolue	+ 6,5	— 1,3	— 0,2	— 0,51	+ 0,1	+ 0,11	—
Différence en p. 100	+ 29	— 4,1	— 1,1	— 8,0	+ 3,8	+63	—
Rat 3. — Diurétine (59 mg. par kg. 24 h.).							
Prépériode	27	35,0	21,1	8,28	2,6	0,4	2,6
Postpériode	21	25,8	14,7	6,07	2,2	0,28	2,6
Moyenne des pré et postpériodes	24	30,4	17,9	7,17	2,4	0,34	2,6
Période à Diurétine	34	30,5	17,0	7,17	2,4	0,28	3,7
Différence en valeur absolue	+ 10	+ 0,1	— 0,9	0	0	— 0,06	+ 1,1
Différence en p. 100	+ 41	+ 0,3	— 5,0	0	0	—16	+42

TABLEAU III.

Nature de la période	Volume urinaire	Dépense azotée endogène totale	Métabolisme protidique (N urée + N aminé + N de NH_3)	Métabolisme purique (N allantoïne + N des corps puriques)	Corps créatiniques		N indéterminé
					N créatinine	N créatine	
Rat 4. — RHODIAPHYLLINE (2 mg.,9 par kg. 24 h.).							
Prépériode	16	41,2	21,9	9,8	2,5	0	7,0
Postpériode	19	25,7	12,5	5,4	2,3	0,25	5,2
Moyenne des pré et postpériodes	17,5	33,4	17,2	7,6	2,4	0,12	6,1
Période à Rhodiaphylline	26	28,9	12,0	7,6	2,4	0,9	6,0
Différence en valeur absolue	+ 8,5	— 4,5	— 5,2	0	0	+ 0,78	— 0,1
Différence en p. 100	+ 48,5	—13,4	—30,2	0	0	+650	— 1,5
Rat 5. — RHODIAPHYLLINE (3 mg.,6 par kg. 24 h.).							
Prépériode	19	50,5	25,2	11,1	2,1	0,1	12,0
Postpériode	17	22,9	9,6	5,7	1,8	0,1	5,7
Moyenne des pré et postpériodes	18	36,2	17,4	8,4	1,95	0,1	8,8
Période à Rhodiaphylline	28	37,3	19,3	9,6	2,0	1,6	5,0
Différence en valeur absolue	+ 10	+ 1,1	+ 1,9	+ 1,2	+ 0,05	+ 1,5	— 3,8
Différence en p. 100	+ 50	+ 3,0	+10,9	+14,2	+ 2,5	+1500	—43,1

TABLEAU IV.

Nature de la période	Volume urinaire	Dépense azotée endogène totale	Métabolisme protidique (N urée + N aminé + N de NH_3)	Métabolisme purique (N allantoïne + N des corps puriques	Corps créatiniques		N indéterminé
					N créatinine	N créatine	
Rat 6. — NEPTAL (2 mg.,8 par kg. 24 h.).							
Prépériode	19	34,9	20,1	6,7	2,1	0,05	5,0
Postpériode	16	22,7	9,1	4,8	1,9	0,15	7,7
Moyenne des pré et postpériodes	17,5	28,8	14,6	5,7	2,0	0,1	6,3
Période à Neptal	24	29,3	15,6	6,3	1,9	0,7	4,8
Différence en valeur absolue	+ 6,5	+ 0,5	+ 1,0	+ 0,6	— 0,1	+ 0,6	— 1,5
Différence en p. 100	+ 37,1	+ 1,7	+ 6,5	+ 10,5	— 5	+600	— 23,8
Rat 7. — NEPTAL (2 mg.,8 par kg. 24 h.).							
Prépériode	14	30,7	17,8	6,1	2,0	0,1	4,7
Postpériode	11	23,9	11,3	4,5	1,8	0,3	6,0
Moyenne des pré et postpériodes	12,5	27,3	14,5	5,3	1,9	0,2	5,3
Période à Neptal	22	28,9	13,8	5,7	1,8	1,5	6,1
Différence en valeur absolue	+ 9,5	+ 1,6	— 0,7	+ 0,4	— 0,1	+ 1,3	+ 0,8
Différence en p. 100	+ 75,6	+ 5,8	— 4,8	+ 7,5	— 5,2	+650	+ 15,0
Rat. 8. — NEPTAL (2 mg.,9 par kg. 24 h.).							
Prépériode	27	47,5	29,5	9,16	3,5	0,2	5,2
Postpériode	25	33,9	20,0	7,59	3,2	0,16	3,0
Moyenne des pré et postpériodes	26	40,7	24,7	8,37	3,3	0,18	4,1
Période à Neptal	30	41,8	26,3	8,57	3,3	0,40	3,2
Différence en valeur absolue	+ 4	+ 1,1	+ 1,6	+ 0,20	0	+ 0,22	— 0,9
Différence en p. 100	+ 15	+ 2,7	+ 6,4	+ 2,4	0	+122	— 21
Rat 9. — NEPTAL (3 mg.,6 par kg. 24 h.).							
Prépériode	23	42,5	28,4	8,74	3,1	0,5	1,8
Postpériode	24	33,5	21,0	6,95	2,7	0,6	2,3
Moyenne des pré et postpériodes	23,5	38,0	24,7	7,8	2,9	0,55	2,0
Période à Neptal	27	41,5	30,0	9,07	2,7	0,6	0
Différence en valeur absolue	+ 3,5	+ 3,5	+ 5,3	+ 1,27	— 0,2	+ 0,05	— 2,0
Différence en p. 100	+ 14,8	+ 9,2	+ 17,6	+ 16,2	— 6,8	+ 9,0	—

2° Répartition des éléments de la D.A.E.S.

a) *Catabolisme protidique* (Tableaux II, III, IV ; 3e colonne). — Dans le cas de la diurétine, les variations sont nulles ou très médiocres ; dans celui de la rhodiaphylline, si elles présentent une certaine importance, au moins chez le sujet 4, elles sont de sens inverse chez les deux animaux observés ; enfin, avec le neptal, les variations sont également très médiocres, sauf chez le Rat 9, et de sens opposé. Si l'on envisage le cas le plus intéressant, celui où la diurèse est accrue de 75 p. 100, on note un très léger abaissement du catabolisme protidique, de 4,8 p. 100. On peut donc déclarer que, dans l'ensemble, la dégradation des substances protéiques n'a été ni amplifiée, ni amoindrie par le traitement diurétique.

b) *Catabolisme purique* (Tableaux II, III, IV ; 4e colonne). — L'action de la diurétine sur le rejet de l'ensemble des subtances puriques, absolument nulle dans deux cas, s'est traduite dans un troisième, par une légère diminution ; celle de la rhodiaphylline, nulle dans un cas, a provoqué une certaine hausse dans un autre, réactions différentes qui sont certainement sans portée pour comprendre le mécanisme de l'intervention du diurétique, la polyurie ayant été égale chez les deux sujets observés ; enfin, avec le neptal, on relève trois cas d'accroissement sur quatre, mais qui ne se classent nullement comme le font les diurèses.

Ainsi, on ne peut pas admettre que, dans l'ensemble, il y ait tendance à la hausse de l'excrétion purique puisque cette hausse ne s'observe que dans 4 cas sur 9 contre 4 maintiens et une chute. D'autre part, le volume urinaire a pu croître de 41 p. 100 avec la diurétine (Rat 3), de 48 p. 100 avec la rhodiaphylline (Rat 4), sans la moindre modification de l'excrétion purique et la hausse de 75 p. 100, déterminée par le neptal, n'est accompagnée que d'un accroissement de 7,5 p. 100 de cette excrétion.

Tout cet ensemble de constatations permet simultanément de déclarer : qu'une polyurie provoquée chez le sujet sain, au moins dans les limites de celles présentement relevées et se traduisant par un accroissement permanent de 75 p. 100 du volume urinaire, n'est pas nécessairement accompagnée par une montée d'excrétion des déchets du type purique ; que le mécanisme de l'action des diurétiques ne se peut comprendre par une provocation primitive de la production d'un excès de purines qui seraient alors les véritables agents diurétiques ; que le traitement par les diurétiques n'apporte aucune modification quantitative, ni à l'usure des composés puriques de l'organisme où qu'ils soient et sous

quelque forme qu'ils se trouvent, ni à la formation synthétique des déchets de type purique aux dépens de certains débris protidiques.

c) *Corps créatiniques.* — Une fois de plus la créatinine, immuable, — les variations parfois enregistrées sont insignifiantes si on veut bien considérer les valeurs absolues — montre sa complète indifférence à l'égard du traitement subi.

Quant à la créatine, elle se comporte ici comme en toute autre circonstance. Les réactions qu'elle présente sont individuelles, imprévisibles. Le plus souvent, elle s'accroît très fortement, non en valeur absolue, mais par rapport aux pré- et postpériodes, témoignant une fois de plus de l'extrême fragilité du mécanisme qui entraîne sa formation ou préside à sa destruction dans les conditions normales.

Mais la constatation de cette hausse est d'une banalité telle qu'on ne peut y chercher un indice quelconque du mode d'action des diurétiques. Au surplus, on ne saurait tirer argument de cette hausse en faveur d'une origine créatinique de la créatinine, — une certaine quantité de créatine ayant échappé à la transformation — puisque, lorsque cette hausse s'observe, elle n'est accompagnée par aucune baisse correspondante de la créatinine. Si l'on prend les variations les plus considérables en valeur absolue, on relève une montée de N créatinique de 1 mg.,3 chez le Rat 7 (Tableau IV) alors que N de la créatinine a diminué de 0 mg.,1 et une hausse de 1 mg.,5 chez le Rat 5 (Tableau III) accompagné par une variation de 0mg.,05 de N de la créatinine. Le balancement compensateur, qui devrait apparaître si la créatine urinaire était bien le témoin d'une opération incomplète aboutissant normalement à la créatinine, ne s'observe pas.

Au total, une polyurie importante, continue, d'une durée de plusieurs jours, n'entraîne absolument aucune modification quantitative de la production d'aucun des éléments constitutifs de la dépense azotée totale. On peut donc affirmer en toute certitude que l'action des diurétiques ne porte pas sur le métabolisme azoté et que les constituants azotés des tissus manifestent, à l'égard de ces produits, — dans la limite où ils n'interviennent pas à des doses considérables comme substances toxiques — une indifférence complète.

Lors donc que, chez le malade, on observe des rejets accrus de substances variées — urée, acide urique, etc. — on peut être certain qu'il s'agit là de corps antérieurement accumulés, soit en solution dans un liquide d'œdème, soit en dépôts, et rejetés en même temps que l'eau par l'effet de la diurèse accrue.

TABLEAU V.

Nature de la période	Coefficients d'oxydation protidique	d'oxydation purique	d'ammoniurie
DIURÉTINE.			
Rat 1.			
Prépériode	78	92	13
Postpériode	81	90	11
Moyenne des pré et postpériodes.	79,5	91	12
Période à Diurétine	77	91	13
Différence	— 2,5	0	+ 1
Rat 2.			
Prépériode	75	91	15
Postpériode	82	88	9
Moyenne des pré et postpériodes.	78,5	89,5	12
Période à Diurétine	77	91	12
Différence	— 1,5	+ 1,5	0
Rat 3.			
Prépériode	79	92	10
Postpériode	74	91	16
Moyenne des pré et postpériodes.	76,5	91,5	13
Période à Diurétine	79	94	12
Différence	+ 2,5	+ 2,5	— 1
RHODIAPHYLLINE.			
Rat 4.			
Prépériode	69	92	15
Postpériode	49	92	6
Moyenne des pré et postpériodes.	59	92	10,5
Période à rhodiaphylline	64	93	17
Différence	+ 5	+ 1	+ 6,5
Rat 5.			
Prépériode	75	96	15
Postpériode	61	94	18
Moyenne des pré et postpériodes.	68	95	16,5
Période à rhodiaphylline	74	95	12,5
Différence	+ 6	0	— 4

Nature de la période	Coefficients d'oxydation protidique	d'oxydation purique	d'ammoniurie
NEPTAL.			
Rat 6.			
Prépériode	78	93	8
Postpériode	60	92	16
Moyenne des pré et postpériodes.	69	92,5	12
Période à Neptal	72	95	11
Différence	+ 3	+ 2,5	— 1
Rat 7.			
Prépériode	75	98	12
Postpériode	66	88	16
Moyenne des pré et postpériodes.	70	93	14
Période à Neptal	68	94	16
Différence	— 2	— 1	+ 2
Rat 8.			
Prépériode	81	91	11
Postpériode	81	92	10
Moyenne des pré et postpériodes.	81	91,5	10,5
Période à Neptal	70	92	13
Différence	—11	+ 0,5	+ 2,5
Rat 9.			
Prépériode	79	91	11
Postpériode	80	93	10
Moyenne des pré et postpériodes.	79,5	92	10,5
Période à Neptal	83	89	7
Différence	+ 3,5	— 3	— 3,5

3° Caractéristiques des catabolismes protidique et purique.

Quel que soit le coefficient envisagé — oxydation protidique, ammoniurie, oxydation purique — l'examen du Tableau V montre que les variations enregistrées sous l'action du traitement par un quelconque des trois diurétiques étudiés sont infimes ou nulles.

Ceci montre que la rapidité avec laquelle se poursuivent les opérations cataboliques, tant dans le domaine des protides que dans celui des composés puriques, est beaucoup plus grande que celle de l'excrétion des composés initiaux (acides aminés, bases puriques) ou intermédiaires (acide urique). On peut être, en outre, certain qu'aucun composé intermédiaire autre n'a pu, ni être renforcé, ni apparaître, au moins en quantité significative, puisque les rapports habituels entre les divers déchets, dans chaque catégorie, n'ont point été changés. Il n'y a donc aucune chance de suivre les étapes du catabolisme azoté, par l'emploi des diurétiques, mieux qu'on ne l'a fait jusqu'ici.

Conclusions.

1. Les diurétiques — diurétine, rhodiaphylline, neptal — exercent leur action caractéristique sur des sujets normaux (Rats) recevant une alimentation sans protéines les maintenant au niveau minimum de dépense azotée endogène spécifique. Cette action se poursuit régulièrement et avec une égale efficacité pendant toute la durée du traitement. Lors de l'administration de la dose optimale de chacun des produits employés, le renforcement de la diurèse peut atteindre 40 p. 100 pour la diurétine, 50 p. 100 pour la rhodiaphylline, 75 p. 100 pour le neptal. L'intensité de la réaction au traitement présente toutefois de grosses variations individuelles.

2. Quel que soit le diurétique utilisé et lors même que la diurèse est accrue de 75 p. 100, aucune modification significative ne peut être relevée, ni dans la grandeur totale de la dépense azotée, ni dans la répartition des éléments de cette dépense (catabolisme protidique, catabolisme purique, rejet de la créatinine), ni dans les caractéristiques essentielles du catabolisme protidique (coefficients d'oxydation protidique et d'ammoniurie) ou du catabolisme purique (coefficient d'oxydation purique).

La seule conséquence du traitement est une hausse, parfois importante mais inconstante, de la créatinurie, phénomène ba-

nal provoqué par les interventions les plus variées. Cette hausse ne peut être invoquée en faveur de la conception qui voit dans la créatine urinaire le résidu d'un précurseur ayant échappé à la transformation en créatinine puisqu'il n'existe aucun balancement compensateur entre les excrétions de créatinine et de créatine.

3. La constance de répartition des divers déchets de chaque métabolisme — acides aminés, NH_3 et urée pour le catabolisme protidique ; allantoïne et corps puriques pour le catabolisme purique — montre que les processus de dégradation et de synthèse qui aboutissent à la formation des uns et des autres sont d'une rapidité telle qu'un accroissement constant de la diurèse, de l'ordre de 75 p. 100, ne peut ni faire apparaître, ni renforcer les termes intermédiaires du métabolisme.

4. Les diurétiques étudiés — methylpurines et neptal — agissent uniquement sur le volume urinaire et ne touchent en rien, ni qualitativement, ni quantitativement à aucun des processus intimes du métabolisme azoté ; leur propriété ne peut donc pas être rapportée à une exagération primitive de la production des déchets puriques.

BIBLIOGRAPHIE.

1. Brugsch (Th.). — Probleme des Nucleinstoffwechsels im Hinblick auf die Lehre des Gicht. *Mediz. Klin.*, 1913, **1**, 7-8.
2. Chabanier (M.), Lebert et Lumière (M.). — Analyse de l'action du 440 B. *Presse médicale*, 1928, N° 4, 55.
3. Chrometzka (F.) und Schnoor (E.). — Untersuchungen über die Allantoïnausscheidung des normalen, pharmakologisch beeinflüssten, und stoffwechselkranken Menschen. *Z. exp. Med.*, 1931, **80**, 278-287.
4. Dresel (K.) und Ullmann (H.). — Zur Frage der nervösen Beeinflüssung des Purinstoffwechsels. *Z. f. d. ges. exp. Med.*, 1921, **23**, 214-222.
5. Duron (R.). — Des facteurs extrarénaux de la diurèse par les sels de mercure. *Thèse Méd. Paris*, 1929.
6. Ferranini (A.) e Fontana (G.). — L'azione dei diuretici mercuriali sulla eliminazione dell' acido urico nei soggetti normali ed in quelle confegato leso. *Boll. d. Soc. ital. d. Biol. sper.*, 1939, **14**, 557-558.
7. Hatzegianu (I.), Gavrila (I.) et Borbil. — Action des diurétiques mercuriels sur l'hydrémie, la chlorurémie, l'azotémie et les éliminations urinaires. *C. R. Soc. Biol.*, 1928, **99**, 1813-1814.
8. Hess (N.) und Schmoll (E.). — Ueber die Beziehung der Eiweiss- und Paranucleinsbstanzen der Nahrung zur Alloxurkörperausscheidung im Harn. *Arch. f. exp. Path. u. Pharmak.*, 1896, **37**, 243-252.

9. Izar (G.). — Ueber die Einflüssung einiger Quecksilberverbindungen auf den Stoffwechsel. *B. Z.*, 1909, **22**, 371-393.
10. Kayser (C.) et Establier y Costa (A.). — L'hyperallantoïnurie et l'existence d'un centre organovégétatif du métabolisme des purines. *Ann. de Physiol.*, 1929, **5**, 370-391.
11. Krüger und Schmid. — Der Einfluss des Coffeins und Theobromins auf die Ausscheidung der Purinkörper im Harne. *Z. f. physiol. Chem.*, 1901, **32**, 104-110.
12. Lévi. — *Riv. ital. d. Terap.*; 1937, **6**, 182 (d'après Ferranini et Fontana, *Boll. d. Soc. ital. d. Biol. sper.*, 1939, **14**, 557-558).
13. Lewinthal (W.). — Zum Abbau des Xanthins und Coffeins im Organismus des Menschen. *Z. f. physiol. Chem.*, 1912, **77**, 259-279.
14. Minkowski. — Die Gicht. *Nothnagel's Handbuch d. Pathol. u. Ther.*, 1903.
15. Mourot (G.). — Les termes ultimes du métabolisme purique chez les Mammifères. *C. R. Ac. Sc.*, 1938, **207**, 407.
16. Mühling (A.). — Studie über die diuretische Wirkungsweise von Quecksilberpräparat Novasurol. *Münch. Med. Woch.*, 1921, **68**, 1447-1449.
17. Praliaud (J.). — Nouvelles observations sur l'action thérapeutique du 440 B (neptal). *Thèse Fac. Med., Marseille*, 1937.
18. Schmidl (S.). — Contribution à l'étude expérimentale et clinique de quelques diurétiques mercuriels de la série cyclique. *Thèse Fac. Med.*, Paris, 1927.
19. Stransky (E.) und Inagawa (M.). — Untersuchungen über Physiologie und Pharmakologie des Purinhaushaltes V. Ueber die Allantoïnausscheidung von Kaninchen unter verschiedenen Verhältnissen und unter den Einflüsse von Giften. *B. Z.*, 1912, **133**, 434-445.
20. Terroine (E. F.). — La répartition des représentants urinaires du métabolisme azoté et sa signification physiologique. VIII. Les règles fondamentales de l'étude du catabolisme azoté. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1936, **18**, 665-686.
21. Terroine (Th.). — La pharmacodynamie du métabolisme azoté. IV. Les médicaments de la goutte : acide salicylique et atophan. *Bull. Soc. chim. biol., Trav. des Membres*, 1941, **33**, 1402-1427.

SECTION II.

Substances oxydantes et réductrices.

INTRODUCTION.

Entreprendre une étude d'ensemble du rôle possible des substances oxydantes et réductrices dans le métabolisme azoté, tel est notre programme. Pour en justifier l'intérêt, les motifs en sont nombreux.

Ceux-ci ayant été clairement détaillés par TERROINE et ses collaborateurs [5] dans leur travail sur le Bleu de Méthylène, auquel nous renvoyons, nous ne les évoquerons que très rapidement ici.

Ces agents oxydants et réducteurs modifient-ils la grandeur de la dépense azotée globale ? C'est là, tout d'abord, ce qu'il nous faudra rechercher. L'intensité de cette dépense est, on le sait, gouvernée par la loi de TERROINE-SORG-MATTER [3] qui la démontre à tout instant proportionnelle à celle de la dépense énergétique. Or, celle-ci est la résultante de processus divers. Et, par suite, la hausse des combustions artificiellement provoquée par les dinitrophénols, par exemple, peut en mettre en jeu de tout autres que le travail musculaire ou la thermogénèse. Et de ce que ces deux dernières interventions augmentent le métabolisme azoté (TERROINE et SORG-MATTER [3] ; MEZINCESCO [1]), on ne pourra *a priori* en déduire une conclusion identique pour les phénols nitrés.

Un accroissement de dépenses azotées est-il lié inéluctablement à la hausse plus ou moins considérable de la dépense énergétique que provoque des composés oxydants et réducteurs ? A élucider cette question, nous y gagnerons de délimiter le champ d'action de ces substances. A leur pouvoir certain sur les éléments métaboliques cellulaires (lipides simples, glucides), joignent-elles une influence sur ceux constitutifs de ces mêmes cellules et tout particulièrement les protides et les corps puriques ? Enfin, précisant ainsi les processus qu'elles régularisent, nous apprendrons par là même à en mieux connaître la nature.

S'il se trouvait acquis un retentissement exercé par les agents oxydants et réducteurs sur la grandeur du métabolisme azoté global, resterait alors à détailler le mécanisme de cette interven-

tion. S'exerce-t-elle indifféremment sur les trois groupes de déchets — protidiques, puriques, créatine et créatinine — qui composent la dépense azotée totale ou, au contraire, préférentiellement sur l'un d'entre eux ? Influence-t-elle ou non le degré d'oxydation des deux premiers ?

Or, il n'est pas interdit d'imaginer *a priori* quelques-unes d'entre les possibilités qui pourraient contribuer à troubler l'équilibre régnant normalement entre ces diverses valeurs : c'est ainsi qu'un ralentissement ou une entrave apportée aux oxydations rendra plus abondante l'excrétion de composés intermédiaires dont du même coup la nature nous sera dévoilée ; c'est ainsi qu'inversement les oxydations étant stimulées on peut espérer mettre en lumière certains processus quantitativement infimes. Du travail de Mourot [2] résulte, par exemple, que chez les mammifères la dégradation des purines ne s'arrête pas uniquement à l'allantoïne, une partie des corps puriques se retrouve à l'état d'acide allantoïque et d'urée dans l'urine. Ne peut-on alors espérer faire mieux apparaître ces différentes étapes du catabolisme purique lorsque sont renforcées les oxydations ?

D'apparence déjà si fructueuses dans la connaissance des phases intermédiaires ou terminales de tel ou tel processus métabolique, n'est-on point en droit d'attendre davantage encore de l'utilisation des substances oxydantes et réductrices ? Ne nous permettra-t-elle pas, en effet, de faire apparaître des mécanismes jusqu'ici complètement ignorés ou de rendre évidents des processus considérés jusqu'alors comme hypothétiques ? A cet égard un exemple typique est celui de la genèse de la créatine.

Enfin, à l'incontestable intérêt théorique de la connaissance du mode d'action de ces composés s'en ajoute un pratique : le mécanisme de leur intervention nous étant dévoilé, ne pourrait-il être heureusement utilisé pour contrecarrer efficacement tel ou tel trouble pathologique portant atteinte au bon fonctionnement de l'organisme ?

Telles sont les principales raisons nous incitant à étudier systématiquement l'action sur les métabolismes azotés des trois groupes suivants d'entre les agents oxydants et réducteurs :

I. — Les colorants d'oxydo-réduction.
II. — Les phénols nitrés.
III. — Les anti-oxygènes.

BIBLIOGRAPHIE.

1. Mezincesco (M.). — Travail musculaire et métabolisme de l'azote. *Arch. int. Physiol.*, 1937, **45**, 84-115.
2. Mourot (G.). — Les termes ultimes du métabolisme purique chez les mammifères. *C. R. Ac. Sc.*, 1938, **207**, 407.
3. Terroine (E. F.) et Sorg-Matter (H. M^me^).— Loi quantitative de la dépense azotée minima des Homéothermes ; validité interspécifique. *Arch. int. Physiol.*, 1927, **29**, 121-132.
4. Terroine (E. F.) et Sorg-Matter (H. M^me^). — Influence de la température extérieure sur la dépense azotée endogène des Homéothermes. *Arch. int. Physiol.*, 1928, **30**, 115-125.
5. Terroine (E. F.), Bonnet (R.), Fournel (J.) et Mathieu (A.). — Action des substances oxydantes et réductrices sur le métabolisme azoté. I. Les colorants d'oxydo-réduction : le bleu de méthylène. *Arch. int. Pharmac. et Thér.*, 1938, **59**, 303-328.

CHAPITRE I.

Les colorants d'oxydo-réduction.

§ 1. — Objet du travail.

Tout comme dans l'étude de Terroine et ses collaborateurs [18] sur le Bleu de Méthylène, que nous prenons pour modèle, c'est délibérément que nous omettrons de rapporter ici, tant les propriétés générales des colorants d'oxydo-réduction, telles que les mettent en lumière des expériences conduites *in vivo* et *in vitro*, que le mécanisme de leur rôle dans les oxydations. Quant aux motifs qui permettent d'entrevoir leur intervention dans plus d'un processus qu'englobe le métabolisme azoté global, pour brève qu'en soit la liste, elle n'en est pas moins suggestive. Tous mettent en jeu la fonction d'accepteur d'hydrogène de l'un des plus étudiés d'entre les colorants d'oxydo-réduction, à savoir le Bleu de Méthylène. Fonction qui apparaît nettement lors de l'adjonction de cette substance à un milieu enzyme-substrat.

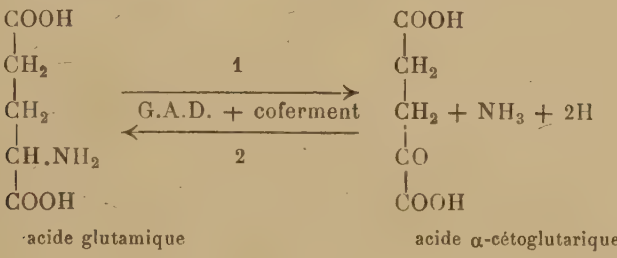
Participation vraisemblable du Bleu de Méthylène au catabolisme protidique, les faits suivants en apportent la présomption :

Quelque conception de la désamination que l'on adopte — oxydative ou transamination — l'une des étapes de ces opérations comporte l'intervention d'enzymes déshydrogénants ne pouvant fonctionner qu'en présence d'accepteurs d'hydrogène.

Si l'on fait sienne la théorie de l'oxydésamination, la déshydrogénation enzymatique en serait le stade initial et conduirait à un iminoacide. Que, dans de telles conditions, le Bleu de Méthylène capte l'hydrogène des acides aminés, les preuves en sont formellement apportées par deux auteurs. Tous les acides aminés étudiés par F. Bernheim et M. L. C. Bernheim (alanine, proline, oxyproline, phénylalanine, tyrosine, sérine, valine, leucine, isoleucine) [1, 2, 3, 4], mis en présence de préparations enzymatiques d'origine rénale ou hépatique, cèdent de l'hydrogène au Bleu de Méthylène. Wurmser et Filiti-Wurmser [22], d'autre

part, isolent du rein la déshydrase de la *l* (+) alanine dont l'activité exige un accepteur d'hydrogène. Or le Bleu de Méthylène, remplit efficacement ce rôle.

Transfert du groupement α-aminé sur l'acide α-cétoglutarique avec formation de l'acide cétonique correspondant et d'acide glutamique qui, seul subirait la désamination oxydative : telle est en définitive le principe de la doctrine de la transamination. Une telle conception n'est justifiée que si ce transfert, par un renouvellement incessant d'acide α-cétoglutarique peut s'effectuer à tout instant. Or, précisément une telle opération, véritable clé de voûte de la transamination, s'opère grâce à la glutamico-apodéhydrase (G. A. D.) découverte par Euler et ses collaborateurs [7]. Cet enzyme préside, aidé de coferment, à l'équation chimique suivante :



Mais la réaction n'est complète dans le sens de la flèche 1, formation d'acide α-cétoglutarique, qu'en présence d'accepteurs d'hydrogène, et ici également le Bleu de Méthylène est employé avec succès (Dewan [6]).

Ainsi, soit qu'il active la formation d'iminoacide, soit qu'il contribue à la génèse d'acide α-cétoglutarique, on conçoit que le Bleu de Méthylène puisse, *in vitro*, accélérer la dégradation des acides aminés et leur évolution vers l'urée. Cette propriété persiste-t-elle *in vivo* ? Il n'est point interdit d'y songer.

Quant à l'intervention probable du Bleu de Méthylène dans le catabolisme purique, nous ne l'illustrerons que de l'observation si frappante de Reindel et Schuler [14]. Si, à une solution contenant des coupes de reins (mammifères), on ajoute de la xanthine, il y a augmentation de la production d'acide urique et diminution si on introduit de l'hypoxanthine. L'adjonction de Bleu de Méthylène élève la formation d'acide urique et la provoque à partir de l'hypoxanthine. Quelle que soit la valeur de l'interprétation des auteurs, détaillée par Terroine [17] auquel nous renvoyons, on peut imaginer, il semble, qu'une introduction du colorant, favorisera l'oxydation des déchets puriques.

Commuer en certitude les présomptions ainsi acquises du rôle du Bleu de Méthylène, dans le catabolisme purique et protidique était donc bien tentant.

C'est à Terroine et ses collaborateurs [18], sur des rats placés à la D.A.E.S. qu'en revient l'initiative. De cette étude si fructueuse pour la compréhension de nombre de phases du métabolisme azoté nous ne mentionnerons que deux faits remarquables : tout d'abord, l'action la plus typique du Bleu de Méthylène est une élévation très importante du coefficient d'oxydation protidique. Or, les observations faites *in vitro* n'en constituaient-elles pas, précisément, le prélude logique ? Cependant, un accord aussi parfait ne règne pas nécessairement entre les résultats obtenus *in vitro* et *in vivo*. En voici pour preuve le second fait mis au jour par Terroine et ses collaborateurs : s'il était vrai qu'*in vitro*, le Bleu de Méthylène favorisait la production d'acide urique, en revanche, il laisse invariable, chez le rat, le coefficient d'oxydation purique.

Etendre à de multiples colorants d'oxydo-réduction l'étude si riche d'intérêt du Bleu de Méthylène, tel est notre but. Ce qui nous y incite c'est le soupçon que, loin de se comporter identiquement, les différents colorants d'oxydo-réduction peuvent, bien au contraire, témoigner d'aptitudes dissemblables à participer à tel ou tel processus métabolique.

Plusieurs faits mettent en lumière leurs variations de comportement à cet égard. Un premier exemple en est fourni par l'inégale stimulation de la respiration des globules rouges, si l'on fait appel à toute une gamme de colorants d'oxydo-réduction. Travaillant sur l'hématie du siponcle, Chapheau [5] peut établir le classement suivant : le Bleu de Toluidine, le Bleu de Crésyle, le Bleu de Méthylène et le Bleu de Nil entraînent une exagération considérable et identique de la consommation d'oxygène ; puis, agissent avec moins d'activité, le Violet de Crésyle et le Rouge Neutre tandis qu'enfin la Phénosafranine se révèle sans influence aucune. Et, ajoute l'auteur, une cause autre que la seule valeur du potentiel d'oxydo-réduction doit entrer en jeu pour expliquer le rôle des divers colorants dans la respiration cellulaire puisqu'aucune relation simple n'existe entre ces deux facteurs. N'en donnons avec Chapheau, par exemple, que le cas de la Phénosafranine qui, bien que se classant physico-chimiquement au-dessus du Rouge-Neutre, est physiologiquement bien au-dessous.

C'est aux globules rouges du chien ou de l'homme qu'à leur tour font appel De Meio, Kissin et Barron [11]. Par ordre d'activité décroissante, l'influence des colorants sur la respiration est la

suivante : Bleu de Méthylène, Bleu de Nil, Violet de Crésyle, tous trois exaltant considérablement la consommation d'oxygène ; puis la Diméthylsafranine, d'activité médiocre, et enfin la Rosindoline, parfaitement inapte à stimuler la respiration.

De la réactivité différente des colorants d'oxydo-réduction, Grand [9] nous apporte tout récemment une preuve supplémentaire. Etudiant la cystéine-désulfurase, l'auteur, pour mettre en évidence sa réversibilité d'action veut montrer sa capacité de synthétiser la cystéine selon l'équation suivante :

$$H_2S + CH_3{-}\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}}{-}COOH + \xrightarrow[\text{et extrait fermentaire}]{\text{Accepteur d'hydrogène}} HS{-}CH_2{-}\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}}{-}COOH + AH_2$$

Songeant à utiliser comme accepteurs d'hydrogène des colorants d'oxydo-réduction, il fallait évidemment qu'ils ne soient point réduits par H_2S. Or, tandis que le Bleu de Méthylène, le Bleu de Toluylène, le vert Janus étaient ainsi décolorés ou changés de teinte, le Rouge Neutre, la Phénosafranine, le Bleu de Nil restaient stables en présence de H_2S.

Peut-on espérer retrouver, en faisant cette fois appel à l'organisme tout entier, de semblables inégalités dans les propriétés des colorants d'oxydo-réduction ? Une telle enquête n'est point le fait d'une curiosité désordonnée et vaine, mais peut peut-être apporter un apport utile pour notre connaissance du métabolisme azoté. Qu'une gamme de colorants intervienne dans un processus métabolique et pas dans un autre, ou que cette intervention soit limitée à certains d'entre eux, voici qui nous permettra de pénétrer dans l'intimité biochimique de telle ou telle réaction ; voici qui fera apparaître leur indépendance, ou au contraire leur parenté.

C'est dans cette intention que :

Plaçant des rats au niveau minimum de la D.A.E.S., nous avons recherché si la grandeur de la dépense azotée totale, celle des groupes de déchets qui la composent (protidiques, puriques, créatine et créatinine) et le degré d'oxydation des déchets d'origine protidique et purique enfin, sont également modifiés ou non par l'administration des colorants suivants : Bleu de Toluylène, Violet de Lauth, Bleu de Crésyle, Bleu de Méthylène, Bleu de Nil, Phénosafranine, Vert Janus, Rouge Neutre.

§ 2. — Résultats expérimentaux.

On trouvera dans le tableau I les valeurs quotidiennes moyennes de la totalité des éléments de la dépense azotée globale. Au tableau II est dévolu le rôle de nous éclairer sur l'influence de la série des colorants étudiés tant sur la grandeur que sur la répartition de la dépense azotée. Pour dégager leur action sur les caractères du catabolisme protidique et purique, c'est au tableau III qu'il conviendra de se rapporter. Enfin, dans le tableau IV, nous avons synthétisé les réactions comparées de la D.A.E.S. et de ses éléments à l'intervention de ces colorants.

A l'exception de deux, tous les animaux ont remarquablement supporté leur traitement et lui survivent. Bien plus, ils n'accusent point de chute anormale de poids : oscillant autour de 15 p. 100, s'abaissant exceptionnellement à 30 p. 100, cette dernière est parfaitement régulière pour un maintien de 18 jours à la D.A.E.S. (Tableau I)

Et l'on ne peut imputer la résistance des animaux à un manque de réactivité à l'égard des colorants. Ceux-ci, en faible comme en forte dose, influençant visiblement — nous le verrons — le cours normal du métabolisme azoté. De cette résistance, nous utiliserons le bénéfice d'une postpériode souvent plus suggestive dans nombre de cas que la période d'administration même du colorant.

Le volume urinaire n'est pratiquement pas modifié ou très peu. Invariable sous l'effet du Bleu de Crésyle, du Bleu de Toluylène et du Violet de Lauth, il accuserait plutôt une diminution avec le Bleu de Méthylène, le Rouge Neutre, la Phénosafranine et le Vert Janus ; soit du reste que cette baisse coïncide avec la période fondamentale, soit qu'elle lui succède (Tableau I).

Bien autrement frappantes sont les observations relatives à la coloration de l'urine ; nous les avons réunies pour les rendre plus suggestives dans le tableau suivant :

Nature du colorant	Nature de la période					
	Période principale (durée : 6 jours)			Postpériode (durée : 6 jours)		
	2 jours (1)	2 jours (2)	2 jours (3)	2 jours (1)	2 jours (2)	2 jours (3)
Bleu de méthylène { oxydé = bleu .... réduit = vert	bleu	vert ou vert	bleu	vert		incolore
Bleu de Nil..... { oxydé = bleu .... réduit = incolore.	bleu			bleu		
Phénosafranine ... { oxydée = rouge.. réduite = jaune..	rouge			jaune		
Vert Janus..... { oxydé = rouge... réduit = incolore.	rose	rouge	rose	rose		
Rouge neutre..... { oxydé = rouge... réduit = jaune...	rouge			rouge	jaune	rose(*)
Bleu de crésyle... { oxydé = bleu..... réduit = gris ou jaune..	bleu ou gris			jaune		incolore
Violet de Lauth... { oxydé = violet... réduit = jaune...	violet			violet	jaune	
Bleu de toluylène . { oxydé = rouge... réduit = incolore.	rouge			rouge		incolore

(*) De petites quantités de rouge neutre rejetées à l'état réduit, se réoxydent à l'air d'où la coloration rose dans les deux derniers jours de la postpériode.

TABLEAU I. — Action des divers colorants d'oxydoréduction sur l'excrétion des représentants du métabolisme azoté au niveau de la dépense endogène spécifique.

N° des sujets	Nature de la période	Poids de l'animal initial (g.)	Poids de l'animal terminal (g.)	Volume urinaire (cm³)	N total (mg.)	N urée (mg.)	N aminé (mg.)	N de NH_3 (mg.)	N allantoïne (mg.)	N purique (mg.)	N créatinine (mg.)	N créatine (mg.)	N indéterminé (mg.)	Observations
	Bleu de Méthylène.													
1	Prépériode	220	210	23	35,0	9,0	2,7	4,0	10,2	0,9	—	—	—	Les urines sont bleues les 2 premiers jours d'injection, vertes les 2 jours suivants, puis bleues à nouveau. Elles sont vertes les 4 premiers jours de la postpériode et incolores les 2 derniers jours.
	Période à colorant (20 mg. Bleu de Méthylène par kg./ 24 h.)	210	200	18	40,4	15,9	1,9	3,0	10,8	0,6	—	—	—	
	Postpériode.....	200	185	23	36,8	14,0	1,7	2,9	10,3	0,7	—	—	—	
2	Prépériode	211	203	23	36,8	13,7	2,2	3,0	9,5	0,8	—	—	—	Urines bleues les 2 premiers jours, vertes les jours suivants. Restent vertes les 4 premiers jours de la prépériode ; redeviennent incolores les 2 derniers jours.
	Période à colorant (23 mg. Bleu de Méthylène par kg./ 24 h.).....	203	198	14	63,8	38,5	2,7	4,2	9,4	0,6	—	—	—	
	Postpériode.....	198	175	25	34,9	12,7	1,5	2,6	10,1	0,6	—	—	—	

TABLEAU I (*suite*).

N° des sujets	Nature de la période	Poids de l'animal initial g.	Poids de l'animal terminal g.	Volume urinaire cm³	N total mg.	N urée mg.	N aminé mg.	N de NH_3 mg.	N allantoïne mg.	N purique mg.	N créatinine mg.	N créatine mg.	N indéterminé mg.	Observations
	Bleu de Crésyle.													
1	Prépériode	202	193	14	43,1	20,9	2,1	3,0	9,1	—	—	—	—	Urines bleues pendant toute la période d'injection ; jaunes dans les 4 jours qui suivent, puis incolores.
	Période à colorant (21 mg. Bleu de Crésyle par kg./24 h.).	193	182	24	30,0	10,6	1,9	2,1	8,5	0,8	—	—	—	
	Postpériode.....	182	175	22	25,5	6,9	1,5	2,4	8,1	0,6	—	—	—	
2	Prépériode	211	203	22	49,3	21,0	2,3	2,9	12,6	1,0	—	—	—	Urines grises pendant la période d'injection ; jaunes dans les 4 jours qui suivent, puis incolores.
	Période à colorant (31 mg. Bleu de Crésyle par kg./24 h.).	203	190	23	30,3	10,4	1,9	2,6	9,6	0,8	—	—	—	
	Postpériode.....	190	180	20	35,9	13,4	2,1	2,1	8,9	0,6	—	—	—	
	Bleu de Nil.													
1	Prépériode	195	175	19	35,3	15,1	2,5	2,6	5,9	1,1	2,2	0,2	5,7	Urines bleues dans la période d'injection et au début de la postpériode : persistance du leuco dans toute la postpériode.
	Période à colorant (26 mg. Bleu de Nil par kg./24 h.)....	175	160	12	44,6	20,8	2,2	3,0	5,5	1,2	2,1	1,0	8,7	
	Postpériode.....	160	150	19	26,4	8,9	2,1	2,2	6,8	1,2	2,0	0,01	1,1	
2	Prépériode	165	158	20	25,0	7,7	2,3	2,0	5,3	1,1	2,2	0,06	4,3	d·
	Période à colorant (28 mg. Bleu de Nil par kg./24 h.)....	158	145	16	27,3	10,9	2,1	1,8	5,7	1,2	2,1	0,6	3,0	
	Postpériode.....	145	138	18	20,3	4,8	2,1	1,4	5,1	1,2	2,2	0	3,5	

TABLEAU I (*suite*).

N° des sujets	Nature de la période	Poids de l'animal initial g.	Poids de l'animal terminal g.	Volume urinaire cm³	N total mg.	N urée mg.	N aminé mg.	N de NH_3 mg.	N allantoïne mg.	N purique mg.	N créatinine mg.	N créatine mg.	N indéterminé mg.	Observations
	ROUGE NEUTRE.													
1	Prépériode	200	187	27	45,0	19,0	2,2	3,4	7,2	0,7	2,9	0,4	9,2	Il n'y a pas eu de postpériode, l'animal très souffrant, ayant été sacrifié.
	Période à colorant (45 mg.,7 Rouge Neutre par kg./24 h.)	187	170	13	53,8	26,0	2,4	3,4	7,9	0,7	2,1	2,5	8,8	
2	Prépériode	180	165	23	36,4	15,8	3,6	2,2	7,6	0,4	2,6	0	4,2	Urines rouges dans la période d'injection et dans les premiers jours de la postpériode, puis jaunes et enfin roses.
	Période à colorant (51 mg. Rouge neutre par kg./24 h.)	165	150	24	43,0	17,0	3,8	4,0	7,6	0,6	2,4	1,6	6,1	
	Postpériode.....	150	134	15	31,7	13,2	4,4	2,8	7,7	0,5	2,2	0,6	0,4	
3	Prépériode	180	165	32	37,7	15,2	2,1	2,1	8,6	0,5	3,0	0,16	6,0	
	Période à colorant (74 mg. Rouge Neutre par kg./24 h.)	165	160	29	46,7	19,1	1,9	3,7	7,7	0,7	2,8	2,6	8,3	d°
	Postpériode.....	160	159	14	49,4	23,3	2,1	3,6	7,6	0,6	2,1	2,0	8,1	

TABLEAU I (*suite*).

N° des sujets	Nature de la période	Poids de l'animal initial g.	Poids de l'animal terminal g.	Volume urinaire cm³	N total mg.	N urée mg.	N aminé mg.	N de NH_3 mg.	N allantoïne mg.	N purique mg.	N créatinine mg.	N créatine mg.	N indéterminé mg.	Observations
	PHÉNOSAFRANINE.													
1	Prépériode	280	257	33	71,9	34,4	3,0	4,6	10,7	0,7	3,7	0,7	14,1	Urines rouges pendant la période d'injection, jaunes dans la postpériode.
	Période à colorant (15 mg.,8 Phénosafranine par kg./24 h.)	257	249	20	76,8	40,6	2,8	3,0	11,1	0,5	3,6	4,4	10,8	
	Postpériode.....	249	246	24	90,7	49,0	2,8	5,3	12,2	0,6	2,5	3,9	14,4	
2	Prépériode	255	227	30	48,3	16,3	2,5	4,2	10,3	0,6	3,1	0,2	11,0	
	Période à colorant (19 mg. Phénosafranine par kg./24 h.)	227	193	10	91,5	54,7	2,3	3,0	9,3	0,3	2,1	4,6	13,0	d°
	Postpériode.....	193	192	20	114,5	71,9	2,4	5,5	11,7	0,6	2,2	5,6	14,6	
3	Prépériode	160	145	25	24,1	13,6	3,4	2,7	7,0	0,3	2,5	0,05	4,6	La période principale n'a duré que 4 jours, l'animal ayant succombé le 5e jour.
	Période à colorant (28 mg. Phénosafranine par kg./24 h.)	145	138	17	85,9	37,9	3,6	3,2	—	0,2	2,2	2,4	—	

TABLEAU I (*suite*).

N° des sujets	Nature de la période	Poids de l'animal initial g.	Poids de l'animal terminal g.	Volume urinaire cm³	N total mg.	N urée mg.	N aminé mg.	N de NH_3 mg.	N allantoïne mg.	N purique mg.	N créatinine mg.	N créatine mg.	N indéterminé mg.	Observations
	BLEU DE TOLUYLÈNE.													
1	Prépériode.....	237	221	19	48,9	19,2	2,4	3,4	11,8	1,3	—	—	—	Urines rouges pendant toute la durée de la période principale et les 4 premiers jours de la postpériode, incolores ensuite.
	Période à colorant (18 mg. Bleu de Toluylène par kg./24 h.).	221	208	21	46,8	16,1	2,1	4,0	13,4	1,2	—	—	—	
	Postpériode.....	208	192	15	29,5	9,3	1,8	2,2	10,6	0,9	—	—	—	
2	Prépériode.....	202	196	18	45,3	22,4	2,3	2,6	10,3	0,8	—	—	—	Même observation.
	Période à colorant (21 mg. Bleu de Toluylène par kg./24 h.).	196	182	21	38,4	17,0	2,3	2,8	9,8	0,9	—	—	—	
	Postpériode.....	182	174	21	31,9	12,0	1,6	2,7	9,3	0,7	—	—	—	
3	Prépériode.....	243	230	20	45,2	19,9	2,3	3,1	10,4	1,2	—	—	—	Même observation.
	Période à colorant (26 mg. Bleu de Toluylène par kg./24 h.).	230	221	19	40,3	18,0	2,3	2,9	11,2	1,0	—	—	—	
	Postpériode.....	221	202	19	35,1	13,0	1,7	2,8	9,6	0,9	—	—	—	
4	Prépériode.....	238	222	18	51,8	24,8	2,8	3,5	10,6	1,0	—	—	—	Même observation.
	Période à colorant (36 mg. Bleu de Toluylène par kg./24 h.).	222	213	20	47,2	21,9	2,3	4,4	10,7	1,0	—	—	—	
	Postpériode.....	213	202	23	43,0	19,4	1,8	4,2	10,3	0,8	—	—	—	

TABLEAU I (*suite*).

N° des sujets	Nature de la période	Poids de l'animal initial g.	Poids de l'animal terminal g.	Volume urinaire cm³	N total mg.	N urée mg.	N aminé mg.	N de NH_3 mg.	N allantoïne mg.	N purique mg.	N créatinine mg.	N créatine mg.	N indéterminé mg.	Observations
	VIOLET DE LAUTH.													
1	Prépériode	180	178	23	36,3	10,1	1,9	3,4	6,8	0,7	2,4	0,2	10,8	Urines violettes dans la période d'injection et les 2 premiers jours de la postpériode ; jaunes ensuite.
	Période à colorant (26 mg.,8 Violet de Lauth par kg./24 h.)	178	170	23	28,2	5.8	1,8	3,2	6,5	1,0	2,3	0,8	6,8	
	Postpériode.....	170	155	20	26,6	7,0	1,3	2,5	6,9	1,4	2,3	0,06	5,5	
2	Prépériode	210	200	21	27,7	7,9	1,7	3,4	6,5	1,1	2,6	0,1	5,4	
	Période à colorant (41 mg. Violet de Lauth par kg./24 h.)	200	185	21	35,9	12,0	1,4	3,2	7,8	1,0	2,5	1,3	5,7	d°
	Postpériode.....	185	170	22	28,4	7,9	1,5	2,4	7,2	1,0	2,4	0,1	5,9	
	VERT JANUS.													
1	Prépériode	215	202	25	33,9	10,8	2,2	2,4	9,0	0,8	—	—	—	Période principale : urines roses les deux premiers jours, rouges les deux jours suivants, puis roses à nouveau. Restent roses pendant toute la postpériode.
	Période à colorant 10 mg. Vert Janus par kg./24 h.)....	202	185	9	52,9	25,5	1,9	3,5	7,6	0,5	—	—	—	
	Postpériode.....	185	188	16	39,3	17,1	1,9	2,1	7,6	0,4	—	—	—	

TABLEAU II. — Influence des divers colorants sur la grandeur et la répartition de la dépense azotée.

Nature de la période	Dépense azotée endogène spécifique	Métabolisme protéique (N urée + N aminé + N de NH_3)	Métabolisme purique (N allantoïne + N des corps puriques)	Dépense azotée endogène spécifique	Métabolisme protéique (N urée + N aminé + N de NH_3)	Métabolisme purique (N allantoïne + N des corps puriques)
			BLEU DE MÉTHYLÈNE.			
	Rat 1 (20 mg. par kg./24 h.)			*Rat 2* (23 mg. par kg./24 h.)		
Prépériode	35,0	15,7	11,1	36,8	18,9	10,3
Postpériode	36,8	18,6	11,0	34,9	16,8	10,7
Moyenne des pré et postpériodes	35,9	17,15	11,05	35,8	17,8	10,5
Période à colorant	40,4	20,8	11,4	63,8	45,4	10,0
Différence en valeur absolue	+ 4,5	+ 3,65	+ 0,35	+ 28,0	+ 27,6	— 0,5
Différence en p. 100	+ 12,5	+ 21,2	+ 3,4	+ 78,2	+155,0	— 4,7
			BLEU DE CRÉSYLE.			
	Rat 1 (21 mg. par kg./24 h.)			*Rat 2* (31 mg. par kg./24 h.)		
Prépériode	43,1	26,0	—	49,3	26,2	13,6
Postpériode	25,5	10,8	8,7	35,9	17,6	9,5
Moyenne des pré et postpériodes	34,3	18,4	—	42,6	21,9	11,5
Période à colorant	30,0	14,6	9,3	30,3	14,9	10,4
Différence en valeur absolue	— 4,3	— 3,8	—	— 12,3	— 7,0	— 1,1
Différence en p. 100	— 12,5	— 20,6	—	— 28,9	— 31,9	— 9,5

TABLEAU II (*suite*).

Nature de la période	Dépense azotée endogène spécifique	Métabolisme protéique (N urée + N aminé + N de NH_3)	Métabolisme purique (N allantoïne + N des corps puriques)	Dépense azotée endogène spécifique	Métabolisme protéique (N urée + N aminé + N de NH_3)	Métabolisme purique (N allantoïne + N des corps puriques)
			BLEU DE TOLUYLÈNE.			
	Rat 1 (18 mg. par kg./24 h.)			*Rat 3* (26 mg. par kg./24 h.)		
Prépériode	48,9	25,0	13,1	45,2	25,3	11,6
Postpériode	29,5	12,2	11,5	35,1	17,5	10,5
Moyenne des pré et postpériodes	39,2	18,6	12,3	39,6	21,4	11,0
Période à colorant	46,8	22,2	14,6	40,3	23,2	12,2
Différence en valeur absolue	+ 7,6	+ 3,6	+ 2,3	+ 0,7	+ 1,8	+ 1,2
Différence en p. 100	+ 19,3	+ 19,3	+ 18,7	+ 1,7	+ 8,4	+ 10,9
	Rat 2 (21 mg. par kg./24 h.)			*Rat 4* (36 mg. par kg./24 h.)		
Prépériode	45,3	27,3	11,1	51,8	31,1	11,6
Postpériode	31,9	16,3	10,0	43,0	25,4	11,1
Moyenne des pré et postpériodes	38,6	21,8	10,5	47,4	28,2	11,3
Période à colorant	38,4	22,1	10,7	47,2	28,6	11,7
Différence en valeur absolue	— 0,2	+ 0,3	+ 0,2	— 0,2	— 0,4	+ 0,4
Différence en p. 100	— 0,5	+ 1,3	+ 1,9	— 0,4	— 1,4	+ 3,5
			VERT JANUS.			
	Rat 1 (10 mg. par kg./24 h.)					
Prépériode	33,9	15,4	9,8			
Postpériode	39,3	21,1	9,0			
Moyenne des pré et postpériodes	36,6	18,2	8,9			
Période à colorant	52,9	30,9	8,1			
Différence en valeur absolue	+ 16,3	+ 12,7	— 0,8			
Différence en p. 100	+ 44,5	+ 69,7	— 8,9			

TABLEAU II (*suite*).

Nature de la période	Dépense azotée endogène spécifique	Métabolisme protidique (N urée + N aminé + N de NH_3)	Métabolisme purique (N allantoïne + N des corps puriques)	Corps créatiniques	
				N créatinine	N créatine
ROUGE NEUTRE.					
Rat 1 (45 mg.,7 par kg./24 h.).					
Prépériode	45	24,6	7,9	2,9	0,4
Période à colorant	53,8	31,8	8,6	2,1	2,5
Différence en valeur absolue	+ 8,8	+ 7,2	+ 0,7	— 0,8	+ 2,1
Différence en p. 100	+ 19,5	+ 29,2	+ 8,8	— 27,5	+ 525
Rat 2 (51 mg. par kg./24 h.).					
Prépériode	36,4	21,2	8,03	2,6	0
Postpériode	31,7	20,4	8,18	2,2	0,58
Moyenne des pré et postpériodes	34,0	20,8	8,10	2,4	0,29
Période à colorant	43,0	24,8	8,17	2,4	1,6
Différence en valeur absolue	+ 9,0	+ 4,8	+ 0,07	0	+ 1,31
Différence en p. 100	+ 26,4	+ 23,0	+ 0,8	0	+ 451
Rat 3 (74 mg. par kg./24 h.).					
Prépériode	37,7	19,4	9,1	3,0	0,16
Période à colorant	46,7	24,7	8,4	2,8	2,6
Différence en valeur absolue	+ 9,0	+ 5,3	— 0,7	— 0,2	+ 2,44
Différence en p. 100	+ 23,8	+ 27,3	— 7,6	— 6,6	+1525
Postpériode	49,4	30,0	8,2	2,1	2,0
Différence de la post- d'avec la prépériode. en valeur absolue	+ 11,7	+ 10,6	— 0,9	— 0,9	+ 1,84
Différence de la post- d'avec la prépériode. en p. 100	+ 31,0	+ 54,6	— 9,8	— 30,0	+1150

TABLEAU II (*suite*).

Nature de la période	Dépense azotée endogène spécifique	Métabolisme protidique (N urée + N aminé + N de NH_3)	Métabolisme purique (N allantoïne + N des corps puriques)	Corps créatiniques	
				N créatinine	N créatine
BLEU DE NIL.					
Rat 1 (26 mg. par kg./24 h.).					
Prépériode	25,0	13,0	6,4	2,2	0,06
Postpériode	20,3	8,3	6,3	2,2	0
Moyenne des pré et postpériodes	22,6	10,6	6,35	2,2	0,03
Période à colorant	27,3	14,8	6,87	2,1	0,6
Différence en valeur absolue	+ 4,7	+ 4,2	+ 0,52	— 0,1	+ 0,57
Différence en p. 100	+ 20,7	+ 39,6	+ 8,1	— 4,5	+1900
Rat 2 (28 mg. par kg./24 h.).					
Prépériode	35,3	20,2	7,0	2,2	0,16
Postpériode	26,4	13,2	8,0	2,0	0,01
Moyenne des pré et postpériodes	30,8	16,7	7,5	2,1	0,08
Période à colorant	44,6	26,0	6,7	2,1	1,05
Différence en valeur absolue	+ 13,8	+ 8,3	— 0,8	0	+ 0,97
Différence en p. 100	+ 44,8	+ 49,7	— 10,6	0	+1212

TABLEAU II (*suite*).

Nature de la période	Dépense azotée endogène spécifique	Métabolisme protidique (N urée + N aminé + N de NH_3)	Métabolisme purique (N allantoïne + N des corps puriques	Corps créatiniques	
				N créatinine	N créatine
Violet de Lauth.					
Rat 1 (26 mg.,8 par kg./24 h.).					
Prépériode	36,3	15,4	,5	2,4	0,2
Postpériode	26,6	10,8	7,9	2,3	0,06
Moyenne des pré et postpériodes	31,4	13,1	7,7	2,35	0,13
Période à colorant	28,2	10,8	7,5	2,3	0,78
Différence en valeur absolue	— 3,2	— 2,3	— 0,2	— 0,05	+ 0,65
Différence en p. 100	— 10.1	— 17,5	— 2,5	— 2,1	+ 500
Rat 2 (41 mg. par kg./24 h.).					
Prépériode	27,7	13,0	7,6	2,6	0,08
Postpériode	28,4	11,8	8,2	2,4	0,1
Moyenne des pré et postpériodes	28,0	12,4	7,9	2,5	0,09
Période à colorant	35,9	17,6	8,8	2,5	1,3
Différence en valeur absolue	+ 7,9	+ 5,2	+ 0,9	0	+ 1,21
Différence en p. 100	+ 28,2	+ 41,9	+ 11,3	0	+1210

TABLEAU II (*suite*).

Nature de la période	Dépense azotée endogène spécifique	Métabolisme protidique (N urée + N aminé + N de NH_3	Métabolisme purique (N allantoïne + N des corps puriques)	Corps créatiniques : N créatinine	Corps créatiniques : N créatine
PHÉNOSAFRANINE.					
Rat 1 (15 mg.,8 par kg./24 h.).					
Prépériode	71,9	39,3	11,45	3,7	0,7
Période à colorant	76,8	46,4	11,58	3,6	4,4
Différence en valeur absolue	+ 4,9	+ 7,1	+ 0,13	— 0,1	+ 4,3
Différence en p. 100	+ 6,8	+ 18,0	+ 1,1	— 2,7	+ 6,14
Postpériode	90,7	57,1	12,86	2,5	3,9
Différence de la post- en valeur absolue	+ 18,8	17,8	+ 1,41	— 1,2	+ 3,2
d'avec la prépériode. en p. 100	+ 26,1	+ 45,3	+ 1,2	— 32,4	+ 455
Rat 2 (19 mg. par kg./24 h.).					
Prépériode	48,3	23,0	10,96	3,1	0,2
Période à colorant	91,5	60,0	9,62	2,1	4,6
Différence en valeur absolu	+ 43,2	+ 37,0	— 1,34	1,0	+ 4,4
Différence en p. 100	+ 89,0	+160	— 12,2	— 32,9	+2200
Postpériode	114,5	79,8	12,32	2,2	5,6
Différence de la post- en valeur absolu	+ 66,2	+ 56,8	+ 1,36	— 0,9	+ 5,4
d'avec la prépériode. en p. 100	+137,0	+247	+ 12,4	— 29,0	+2700
Rat 3 (28 mg. par kg./24 h. ; l'animal est mort 24 heures après la 4e injection).					
Prépériode	34,1	19,7	—	2,5	0,05
Période à colorant	85,9	44,7	—	2,2	2,4
Différence en valeur absolu	+ 51,8	25,0	—	— 0,3	+ 2,35
Différence en p. 100	+151,8	+126,9	—	— 12,0	+4700

TABLEAU III. — Influence des divers colorants sur les caractères des catabolismes protidique et purique.

Nature de la période	Coefficients d'oxydation protidique	d'oxydation purique	d'ammoni-urie	d'amino-acidurie
Bleu de Méthylène.				
Rat 1 (20 mg. par kg./24 h. ; hausse de 21 p. 100 du catabolisme protidique).				
Prépériode	57	91	25	17,1
Période à colorant	85	94	11	9,1
Différence	+28	+ 3	—14	—8,0
Postpériode	81	93	15	9,1
Différence entre post et prépériodes	+24	+ 2	—10	—8,0
Rat 2 (23 mg. par kg./24 h. ; hausse de 155 p. 100 du catabolisme protidique).				
Prépériode	72	90	16	11,6
Postpériode	76	94	15	8,5
Moyennes des pré et post-périodes	74	92	16	10,05
Période à colorant	84	94	9	5,94
Différence	+30	+ 2	— 7	—4,11
Violet de Lauth.				
Rat 1 (26 mg.,8 par kg./24 h. ; chute de 17 p. 100 du catabolisme protidique).				
Prépériode	65	90	22	12,3
Postpériode	66	87	23	12,0
Moyennes des pré et post-périodes	65,5	88	22,8	12,15
Période à colorant	57	86	31	16,6
Différence	— 8,5	— 2	+ 9,6	+4,4
Rat. 2 (41 mg. par kg./24 h. ; hausse de 42 p. 100 du catabolisme protidique).				
Prépériode	61	85	26	13,0
Postpériode	66	87	20	12,7
Moyennes des pré et post-périodes	63	86	23	12,8
Période à colorant	74	88	18	7,9
Différence	+11	+ 2	— 5	—4,9
Bleu de Toluylène.				
Rat 1 (18 mg. par kg./24 h. ; hausse de 20 p. 100 du catabolisme protidique).				
Prépériode	76	90	13	9,5
Postpériode	75	92	18	14,8
Moyennes des pré et post-périodes	75	91	10,5	12,1
Période à colorant	72	91	17	9,4
Différence	— 3	0	+ 6,5	—2,7

TABLEAU III (*suite*).

Nature de la période	Coefficients d'oxydation protidique	d'oxydation purique	d'ammoniurie	d'amino-acidurie
Bleu de Toluylène.				
Rat 2 (21 mg. par kg./24 h. ; aucune modification du catabolisme protidique).				
Prépériode	82	92	9	8,4
Postpériode	83	93	16	9,2
Moyennes des pré et post-périodes	77	92,5	12	8,8
Période à colorant	76	91	12	10,4
Différence	— 1	— 1,5	0	+1,6
Rat 3 (26 mg. par kg./24 h. ; légère hausse du catabolisme protidique).				
Prépériode	78	89	12	9,0
Postpériode	74	91	16	9,7
Moyennes des pré et post-périodes	76	90	14	9,3
Période à colorant	78	91	12	9,9
Différence	+ 2	+ 1	— 2	+0,6
Rat 4 (36 mg. par kg./24 h. ; aucune modification du catabolisme protidique).				
Prépériode	79	91	13	9,0
Postpériode	76	92	16	7,0
Moyennes des pré et post-périodes	77	91,5	14,5	8,0
Période à colorant	76	91	15	8,0
Différence	— 1	— 0,5	+ 0,5	0
Bleu de Crésyle.				
Rat 1 (21 mg. par kg./24 h. ; chute de 20 p. 100 du catabolisme protidique).				
Prépériode	80	—	11	8,07
Période à colorant	72	91	14	13,0
Différence	— 8	—	+ 3	+4,93
Postpériode	63	93	22	13,8
Différence entre post et prépériodes	—17	—	+11	+5,73
Rat 2 (31 mg. par kg./24 h. ; chute de 32 p. 100 du catabolisme protidique).				
Prépériode	80	92	11	8,07
Postpériode	76	93	11	11,8
Moyennes des pré et post-périodes	78	93	11	9,9
Période à colorant	69	93	17	12,7
Différence	— 9	0	+ 6	+2,8

TABLEAU III (*suite*).

Nature de la période	Coefficients d'oxydation protidique	d'oxydation purique	d'ammoniurie	d'aminoacidurie
Bleu de Nil.				
Rat 1 (26 mg. par kg./24 h. ; hausse de 40 p. 100 du catabolisme protidique).				
Prépériode	59	82	15	19,2
Postpériode	57	81	17	24,0
Moyennes des pré et post-périodes	58	81,5	16	21,6
Période à colorant	76	82	12	14,8
Différence	+18	+ 0,5	— 4	— 6,8
Rat 2 (28 mg. par kg./24 h. ; hausse de 50 p. 100 du catabolisme protidique).				
Prépériode	74	84	12	11,3
Postpériode	67	85	16	15,9
Moyennes des pré et post-périodes	70	84,5	14	12,6
Période à colorant	80	82	8	8,0
Différence	+10	— 2,5	— 6	— 4,6
Phénosafranine.				
Rat 1 (15 mg.,8 par kg./24 h. ; hausse de 18 p. 100 du catabolisme protidique dans la période à colorant et de 45 p. 100 dans la postpériode).				
Prépériode	82	93	11	7,6
Période à colorant	87	95	6	6,0
Différence	+ 5	+ 2	— 5	— 1,6
Postpériode	85	94	9	5,0
Différence de la post d'avec la prépériode	+ 3	+ 1	— 2	— 2,6
Rat 2 (19 mg. par kg./24 h. ; hausse de 160 p. 100 du catabolisme protidique dans la période à colorant et de 24 p. 100 dans la postpériode).				
Prépériode	71	93	18	10,8
Période à colorant	91	96	5	3,8
Différence	+20	+ 3	—13	— 7,0
Postpériode	91	94	6	3,0
Différence de la post d'avec la prépériode	+20	+ 1	—12	— 7,8
Rat 3 (28 mg. par kg./24 h. ; mort 24 h. après la dernière injection ; hausse de 127 p. 100 du catabolisme protidique).				
Prépériode	69	—	13	17,2
Période à colorant	84	—	7	8,0
Différence	+15	—	— 6	— 9,2

TABLEAU III (*suite*).

Nature de la période	Coefficients d'oxydation protidique	d'oxydation purique	d'ammoniurie	d'aminoacidurie
Rouge Neutre.				
Rat 1 (45 mg.,7 par kg./24 h. ; hausse de 30 p. 100 du catabolisme protidique).				
Prépériode	77	91	13	8,5
Période à colorant	81	91	10	7,5
Différence	+ 4	0	— 3	— 1
Rat 2 (51 mg. par kg./24 h. hausse de 23 p. 100 du catabolisme protidique).				
Prépériode	73	95	10	16,5
Postpériode	64	94	13	21,5
Moyenne des pré et post-périodes	68,5	94,5	11,5	19,0
Période à colorant	68,5	93	16,1	15,3
Différence	0	— 1,5	+ 4,6	— 3,7
Rat. 3 (74 mg. par kg./24 h. ; hausse de 27 p. 100 dans la période à colorant et de 55 p. 100 dans la postpériode).				
Prépériode	78	94	10	10,8
Période à colorant	77	92	15	7,6
Différence	— 1	— 2	+ 5	3,2
Postpériode	80	95	9	7,0
Différence de la post d'avec la prépériode	+ 2	+ 1	— 1	— 3,8
Vert Janus.				
Rat 1 (10 mg. par kg./24 h. ; hausse de 70 p. 100 du catabolisme protidique).				
Prépériode	70	91	15	15,5
Postpériode	81	95	9	9,0
Moyenne des pré et post-périodes	75	93	12	12,2
Période à colorant	82	93	11	6,1
Différence	+ 7	0	— 1	— 6,1

De l'examen de ce dernier, il ressort que :

1° Durant la période d'administration du colorant, celui-ci est rejeté, sinon en totalité, du moins pour une part très importante, sous sa forme oxydée, soit pendant les 6 jours que dure cette phase, ce qui est le plus courant, soit au moins les premiers jours (exemple : Bleu de Méthylène).

2° Dans la postpériode, l'urine reste encore colorée. Soit que se poursuive le rejet du colorant, à l'état oxydé, les premiers jours

seulement (Violet de Lauth, Bleu de Toluylène) ou même durant toute la période (Bleu de Nil) ; soit que s'élimine d'emblée la forme réduite celle-ci persistant durant les six jours (Phénosafranine) ou se limitant aux deux ou quatre premiers (Bleu de Méthylène, Bleu de Toluylène), l'urine redevenant alors incolore.

Quelle interprétation trouver à ces faits qui — généralisés ici à toute la gamme de colorants — avaient déjà été observés par Terroine et ses collaborateurs [18] dans le cas particulier du Bleu de Méthylène ?

La persistance de la coloration de l'urine plusieurs jours après qu'on ait suspendu l'administration des colorants traduit une forte rétention de ceux-ci par les tissus qui, en étant submergés, ne les cèdent que fort lentement. Quant au rejet du colorant principalement sous sa forme oxydée, souvent durant toute la période principale et parfois même les premiers jours qui lui font suite, deux causes peuvent l'expliquer : ne peut-on penser, tout d'abord, que la capacité réductrice des tissus étant surpassée par l'apport massif des colorants, ceux-ci seraient rejetés initialement de façon prépondérante sous leurs formes oxydées, pour ne l'être qu'ultérieurement à l'état réduit, quand les cellules n'en seront plus submergées ? Mais, très vraisemblablement, d'autre part on peut admettre que les tissus faisant face à cet afflux excessif de colorants opposent à une fraction importante de ce dernier un barrière infranchissable. Le surplus de colorant reste donc dans l'apareil circulatoire d'où il n'est éliminé que progressivement, la capacité excrétoire des reins à son égard étant elle aussi dépassée. Il semble toutefois curieux, dans cette dernière éventualité, qu'aucune des substances véhiculées par le sang n'ait été tentée de réduire le colorant. A quelle de ces deux interprétations accorder plutôt crédit ? Nous ne pouvons en décider à l'heure actuelle. Au surplus, elles sont loin de s'exclure l'une l'autre et peuvent, au contraire, se compléter fort ingénieusement.

Une conséquence fâcheuse de cette lente élimination des colorants est qu'elle nous interdit dans la plupart des cas des déterminations de la créatine et de la créatinine. Sans doute peut-on les réaliser sur une urine déféquée à l'acétate de plomb mais, comme le remarquent Terroine et ses collaborateurs [18], ce subterfuge lui-même ne sert de rien quand est dépassée une certaine concentration du colorant dans l'urine. L'absence de données relatives à ces deux éléments entraîne du même coup l'ignorance du sort de l'azote indéterminé.

§ 3. — Discussion des résultats.

1° Grandeur de la dépense azotée totale.

Non seulement la dépense azotée est sensible à toute notre gamme de colorants mais, fait remarquable, elle ne l'est point au hasard. C'est à un véritable classement systématique que sont soumises ces variations et cela en fonction du potentiel d'oxydo-réduction des colorants.

Réduction sensible de la dépense avec tous ceux dont cette valeur est comprise entre 0,115 et 0,032 (Bleu de Toluylène, Violet de Lauth, Bleu de Crésyle) tandis qu'en revanche, pour des potentiels débutant à 0,011 et s'abaisant à — 0,340, il y a invariablement hausse de l'excrétion azotée (Bleu de Méthylène, Bleu de Nil, Phénosafranine, Vert Janus et Rouge neutre, Tableaux I, II et IV). Le Bleu de Méthylène constitue un véritable point critique : pour des potentiels qui lui sont supérieurs chute de la dépense azotée, pour ceux qui lui sont inférieurs et pour le sien propre accroissement de cette valeur. Cette remarquable propriété de seuil dont est doté ce colorant doit vraisemblablement s'expliquer par la coïncidence de son potentiel avec celui qu'exigent certaines réactions chimiques intra-cellulaires dans lesquelles il intervient.

Détaillons brièvement l'allure qu'affectent les modifications de la dépense azotée globale et tout d'abord dans la phase où celle-ci s'exagère. Le rejet supplémentaire d'azote total peut, soit se limiter exclusivement à la période fondamentale (Bleu de Méthylène et Vert Janus, Tablaux I et II), soit s'étendre et s'amplifier dans la postpériode : la Phénosafranine est un exemple typique de cette seconde modalité. Le petit tableau que nous donnons à cet égard le met bien en lumière, de même qu'il montre la grandeur que peut atteindre cet accroissement de la dépense et son parallélisme avec la dose administrée :

Rats n°	Doses de phénosafranine	Augmentation en p. 100 de la D.A.E.S. totale par rapport à la prépériode	
		Période fondamentale	Postpériode
—	—	—	—
1	15 mg.,8/kg. 24 h.	+ 6,8	+ 26,1
2	19 mg.,8/kg. 24 h.	+ 89,0	+ 137,0
3	28 mg.,8/kg. 24 h.	+ 51,8	+ 151,8

TABLEAU IV. — Réaction comparée de la D.A.E.S. et

Colorants	Bleu de Toluylène	Violet de Lauth	Bleu de Crésyle
Potentiel d'oxydo-réduction à pH = 7,0	0,115	0,062	0,032
Dépense azotée totale	Baisse.	Baisse à dose faible, hausse à dose élevée.	Baisse très mar quée.
Catabolisme protéique	Baisse.	Baisse à dose faible, hausse à dose élevée.	Baisse très mar quée.
Catabolisme purique	Rien ou hausse.	Rien ou légère hausse.	Baisse.
Créatinine	—	Rien.	—
Créatine	—	Très forte hausse.	—
Cœfficients :			
d'oxydation protidique	Rien	Baisse à faible dose, hausse à dose élevee.	Baisse très mar quée.
d'oxydation purique	Rien.	Rien.	Rien.
d'ammoniurie	Rien.	Hausse à faible dose, baisse à dose élevée.	Hausse très marquée.
d'aminoacidurie	Rien.	Hausse à faible dose, baisse à dose élevée.	Hausse.

s éléments à l'action des divers colorants d'oxydo-réduction.

Bleu de Méthylène	Bleu de Nil	Phénosafranine	Vert Janus	Rouge Neutre
0,011	— 0,142	— 0,242	— 0,258	— 0,340
Hausse.	Hausse.	Hausse considérable.	Hausse.	Hausse.
Hausse.	Hausse.	Hausse considérable.	Hausse.	Hausse.
Rien.	Résultats contradictoires.	Rien ou légère hausse.	Baisse.	Rien ou peu de chose.
—	Rien.	baisse parfois très marquée	—	Rien ou baisse.
—	Très forte hausse	Très forte hausse	—	Très forte hausse.
Hausse parfois considérable	Hausse.	Hausse.	Hausse.	Hausse légère.
Rien.	Rien.	Rien.	Rien.	Rien.
Baisse très marquée.	Baisse.	Baisse,	Baisse très légère.	Baisse légère.
Baisse.	Baisse.	Baisse.	Baisse	Baisse.

Quant à la réduction de la dépense azotée, le Bleu de Toluylène, le Violet de Lauth et le Bleu de Crésyle la provoquent à tout coup (Tableaux I et II) soit qu'elle s'observe déjà dans la période principale, soit qu'elle soit reportée à la postpériode (Bleu de Toluylène, Rat 1, Tableau I).

Quelles causes invoquer pour comprendre les fluctuations de la dépense azotée globale ? La hausse de cette dernière paraît aisément explicable. Qu'il nous souvienne, en effet, des études *in vitro*, révélant la fonction d'accepteur d'hydrogène du Bleu de Méthylène dans une phase de la désamination, que celle-ci s'effectue par oxydation ou transamination. Que ce même rôle puisse être de plus dévolu à toute notre série de colorants, les travaux de Grand [9], Chapheau [5], De Meio, Kissin et Barron [11] en apportent la présomption. Dans ces conditions l'exagération de la dépense azotée enregistrée *in vivo* serait la conséquence logique de l'accélération de l'évolution des acides aminés vers l'urée, un apport incessant de matières protéiques devant faire face à l'exaltation de ces opérations.

Les tissus, en effet, comme le montrent tout à la fois Sherman [16] et Mitchell, Nevens et Kendall [12], renferment des acides aminés libres, dissous, qui donc ne sont point incorporés aux matières protéiques de ces tissus. Or, entre les concentrations de ces acides aminés et les propéines cellulaires, règne un harmonieux équilibre. Que surgisse alors une perturbation telle que précisément l'aptitude accrue de l'organisme à l'uréogenèse, cette aptitude tout naturellement s'exercera aux dépens des acides aminés libres. Leur concentration s'abaissera donc, l'équilibre avec les protéines cellulaires est par suite rompu et son rétablissement ne s'obtiendra que par dégradation de ces dernières.

De l'exactitude de cette manière de voir, une preuve sera tout-à-l'heure apportée : la hausse du coefficient d'oxydation protidique. Dès maintenant, il convient de remarquer qu'elle trouve un solide appui dans les résultats antérieurement acquis de Terroine et de ses collaborateurs [18] lors de l'étude de l'action du Bleu de Méthylène chez le Porc. Les doses données par ces derniers auteurs sont telles qu'elles ne modifient pas la grandeur de la D.A.E.S. mais, néanmoins, provoquent toujours une hausse très marquée du coefficient d'oxydation protidique, aminoacidurie et ammoniurie s'abaissant simultanément. Il n'est donc pas douteux que l'intervention immédiate du colorant s'exerce sur les acides aminés, en favorisant le détachement du groupement α NH_2 et, par suite, son acheminement vers l'urée. L'action sur la grandeur du catabolisme n'est donc qu'une conséquence se-

condaire, ne s'observant que pour des doses assez élevées et telles qu'elles provoquent, par leur action dégradante sur les acides aminés libres, une rupture marquée de l'équilibre entre la concentration de ces derniers dans les liquides qui baignent les cellules et les protéines cellulaires, rupture entraînant une dislocation compensatrice desdites protéines.

Plus troublante, à première vue, apparaît l'économie de la dépense azotée. Tout au plus, en effet, semble-t-il, pourrait-on comprendre une inactivité des colorants dont le potentiel d'oxydo-réduction ne s'harmoniserait point avec celui exigé par certaines réactions du métabolisme azoté dans lesquelles au contraire le Bleu de Méthylène et ses semblables interviennent efficacement.

Il est cependant une explication plausible et séduisante à cette réduction de la dépense azotée. Dans de très intéressantes études *in vitro,* Reiss [15] dégage le rôle capital qu'exercent les valeurs du potentiel d'oxydo-réduction du milieu sur l'orientation imprimée à l'activité des protéinases intra-cellulaires. Le rH s'abaisse-t-il, les enzymes présideront aux opérations lytiques, tandis qu'elles gouverneront en revanche les processus de condensation alors que s'élèveront les valeurs de rH.

Or, il est parfaitement admissible que les colorants d'oxydo-réduction puissent modifier les équilibres d'oxydo-réduction du milieu cellulaire et imposer à ce dernier les valeurs de leur propre potentiel. Et, dans ces conditions, — sans parler de condensation, opération hasardeuse puisqu'on se trouve à la D.A.E.S. — la chute d'excrétion azotée totale ne peut-elle heureusement se comprendre par une inhibition, sous l'influence des trois colorants à rH élevé (Bleu de Toluylène, Violet de Lauth et Bleu de Crésyle), de la lyse des protéines cellulaires ?

Ici encore, un lien étroit existant entre l'abondance des matériaux dégradés et l'aptitude à l'uréogenèse, si la première est réduite, la seconde devra l'être aussi.

S'il est vrai que les colorants d'oxydo-réduction peuvent imposer les valeurs de leur potentiel au milieu cellulaire ou, tout au moins, modifier fortement ce potentiel — tous ceux du Bleu de Méthylène au Rouge neutre dont cet indice va en s'abaissant — exerceraient donc leur activité protéolytique de deux façons qui loin de s'exclure peuvent, au contraire, heureusement se compléter ; à la fois, précisément, parce que leur rH allant s'affaiblissant ils orientent les processus enzymatiques vers la lyse et parce que, accepteurs d'hydrogène, ils favorisent certaines d'entre ces réactions.

2° Le métabolisme protidique.

a) *Grandeur : Part dans la dépense totale.* — Fidèlement, le métabolisme protidique suit les fluctuations de la dépense azotée globale. Il monte donc, s'abaisse ou demeure fixe tandis que s'accroît, diminue ou reste inchangée l'excrétion azotée totale. De ce fait, du reste banal, de multiples exemples rapportés dans le Tableau II en offrent l'illustration. Exprimées en p. 100 les variations positives ou négatives du métabolisme protidique l'emportent sur celles de la dépense azotée totale. La comparaison des valeurs absolues du rejet d'azote excrété dans la D.A.E.S. et le catabolisme protidique souligne la part prépondérante des protéines dans l'accroissement de la dépense. C'est ce que montre le tableau suivant :

Rats N°	Colorants administrés		Augmentation en valeur absolue par rapport aux périodes témoins. (mg.)	
	Nature	Doses	D.A.E.S. totale	Métabolisme protidique
—	—	—	—	—
1	Rouge Neutre	45 mg./kg. 24 h.	+ 8,8	+ 7,2
3	Rouge Neutre	74 mg./kg. 24 h.	+ 11,7	+ 10,6
1	Bleu de Nil	26 mg./kg. 24 h.	+ 4,7	+ 4,2
1	Phénosafranine	15 mg.,8/kg. 24 h.	+ 18,8	+ 17,8

Cette sensibilité des protides à toute intervention étrangère est bien connue et s'explique d'autant mieux, dans le cas présent, si, comme nous l'indiquions tout à l'heure, l'action des colorants d'oxydo-réduction se porte spécifiquement sur eux comme conséquence d'une accélération des processus de désamination.

b) *Créatine.* — Les colorants d'oxydo-réduction nous apportent une nouvelle preuve de l'extrême délicatesse du mécanisme de la créatinurie. Celle-ci, pratiquement nulle comme il est de règle chez l'adulte, s'exagère considérablement alors même que s'abaisse la D.A.E.S. totale. C'est ainsi que, pour une chute en valeur absolue de cette dernière de — 3,2 avec le Violet de Lauth (Rat 1, Tableau II), la créatinurie n'en monte pas moins de + 0,65. Hausse parfaitement banale et non compensée par un balancement de créatinine. En effet, tandis qu'avec le Bleu de Nil, la créatine augmente de 1212 p. 100, la créatinine est demeurée invariable (Rat 1, Tableau II). Et de même, tandis qu'avec le Rouge neutre la première s'accroît de 1150 p. 100, la seconde diminue de 30 p. 100 (Rat 3, Tableau II).

c) *Caractères : Répartition des Excreta.* — Le cofficient d'oxydation protidique suit d'une manière parfaite les fluctuations de

la dépense azotée totale et, par conséquent, celles aussi du catabolisme protidique (Tableau III). Celui-ci baisse-t-il de 20 p. 100 avec le Bleu de Crésyle par exemple (Rat 1, Tableau III) la capacité d'uréification de l'organisme décroît, elle aussi, de 21 p. 100. Inversement, une hausse de la somme N. urée + N. NH_3 + N. NH_2 de 160 p. 100 avec la Phénosafranine (Rat 2, Tableau III) est accompagnée d'une élévation de 28 p. 100 du coefficient d'oxydation protidique.

Or, les variations de cet indice sont le fait de modifications antagonistes de deux autres déchets : NH_3, NH_2. Toute augmentation du coefficient est en effet nécessairement liée à la baisse de l'un ou l'autre de ces déchets ou des deux à la fois. Ceux-ci s'élèvent au contraire tandis que se restreint l'uréogénèse. C'est ce que met clairement en évidence la confrontation du coefficient d'oxydation protidique avec ceux d'ammoniurie et d'aminoacidurie. Soit, pour ne point surcharger cette étude, deux exemples seulement en ne faisant appel qu'aux différences en valeur absolue par rapport aux périodes témoins :

Rat N°	Colorants administrés		Coefficients d'oxydation protidique	Coefficients d'ammoniurie	Coefficients d'aminoacidurie
	Nature	Dose			
1	Violet de Lauth	26 mg.,8/kg. 24 h.	— 8,5	+ 9,6	+ 4,4
2	Phénosafranine....	19 mg. /kg. 24 h.	+ 20	— 13	— 7,0

Comme de nombreuses lois physiologiques, celle-ci n'est pas rigide et l'examen détaillé du Tableau III nous révélera des cas où l'harmonie ne règne point entre ces trois valeurs qui sont parfois quantitativement disparates. La hausse simultanée des coefficients d'ammoniurie et d'aminoacidurie lors de la chute du coefficient d'oxydation protidique et vice versa, n'en demeure pas moins le fait le plus fréquent. C'est là, après les belles études de Fournel [8], une preuve supplémentaire du comportement solidaire de NH_3 et de NH_2. Elucidée par Terroine [20], la cause en est dans l'afflux plus ou moins considérable vers le rein des acides aminés véhiculés par le sang. Si l'abondance de ces derniers augmente, le rein fournit plus de NH_3 à l'urine, en même temps qu'il laisse passer plus d'acides aminés en nature et la réciproque est vraie aussi.

Or, cette considération nous permet d'écarter une première interprétation des causes des fluctuations du coefficient d'oxydation protidique. Leur origine ne serait-elle point implicable à une intervention directe des colorants d'oxydo-réduction sur la désaminase rénale ? Inhibition de celle-ci, abaissant le coefficient d'oxydation protidique, ce dernier s'accroissant en revanche par

une stimulation de l'enzyme. Or, précisément, les faits viennent à l'encontre d'une telle conception. S'il est vrai, en effet, qu'une activation de la désaminase rénale expliquerait la diminution considérable d'excrétion d'acide aminé, encore faudrait-il que cette diminution soit compensée par un accroissement corrélatif de l'ammoniurie. Or, nous l'avons vu, c'est le contraire qu'on observe. On ne peut imaginer, en effet, — ceci irait à l'encontre de tout ce que nous savons — « qu'une ammoniogénèse plus intense dans le rein enrichirait simplement le sang efférent de cet organe en ammoniaque sans modifier la grandeur de l'ammoniurie ». Et, pour la même raison, une inhibition de l'enzyme doit s'accompagner d'une hausse de l'aminoacidurie et de l'ammoniurie, ce qui n'est point du tout le cas.

Etant donc rejetée l'idée d'une action sur la désaminase rénale des colorants d'oxydo-réduction, reste alors à invoquer leur intervention dans une des étapes de l'uréogénèse. C'est ainsi, tout au moins, que peut aisément se comprendre la hausse du coefficient d'oxydation protidique. Tout un faisceau d'arguments, dont la plupart nous sont déjà connus, font de cette conception bien plus qu'une simple présomption. C'est ici qu'il convient d'évoquer à nouveau les études *in vitro* de Bernheim [1, 2, 3, 4], de Wurmser [22], de Dewan [6]. Toutes trois mettent en lumière la fonction d'accepteur d'hydrogène du Bleu de Méthylène, soit dans la première phase de la désamination oxydative, soit dans le renouvellement incessant de l'acide α cétoglutarique, opération capitale de la transamination.

Dans ces conditions, que les colorants favorisent la *l*-déshydrogénase ou la glutamicoapodéhydrase, la conséquence de leur intervention est une fabrication intensifiée d'urée aux dépens d'une même quantité d'acides aminés arrivant dans le foie. Toutes les opérations métaboliques étant étroitement solidaires, il est bien évident que cette formation accrue d'urée ne peut se poursuivre qu'aux dépens d'un stock plus important et toujours renouvelé de protides. Or, précisément, n'avons-nous point constaté une hausse considérable de la dépense azotée totale que comble presque exclusivement le surplus de déchets protéiques ?

L'entrée en jeu d'accepteurs d'hydrogène dans l'une des étapes au moins de la dégradation des acides aminés ne serait-elle point à l'origine de la différence profonde de l'indice d'oxydation protidique à la D.A.E.S. et dans le catabolisme exogène ? (Terroine et Devrient [19]. Si cette valeur est faible à la D.A.E.S. n'est-ce point que, privé d'une substance indispensable dans le jeu des oxydations et dont il est en revanche doté lorsqu'il consomme des

protéines, l'organisme voit se restreindre sa capacité d'uréogénèse ? Or, cette substance indispensable ne serait-elle point précisément un accepteur d'hydrogène puisque l'apport d'un de ceux-ci a pour conséquence immédiate de rehausser le niveau des oxydations à tel point que les valeurs de l'indice d'uréogénèse égalent celles du catabolisme exogène ? Tandis qu'était peu vraisemblable une régulation de la désaminase rénale, puisqu'elle laissait non expliquée l'évolution solidaire des deux déchets NH_3 et NH_2, en revanche, l'intervention des colorants d'oxydo-réduction dans les processus qui conduisent à l'uréogénèse en fournit une explication satisfaisante. Comme il est fabriqué plus d'urée, le taux des acides aminés non attaqués baisse. Leur concentration dans la circulation et tout particulièrement au niveau du rein est affaiblie, l'aminoacidurie est donc en régression. La conséquence secondaire en est la baisse de l'ammoniurie, la grandeur de cette dernière dépendant directement de la richesse en acides aminés du sang rénal.

Au total, la conception mettant en jeu la fonction d'accepteurs d'hydrogène de certains d'entre les colorants d'oxydo-réduction est séduisante parce que simple et surtout parce que solidement étayée de faits cohérents et incontestables.

Sans doute, ne peut-on définir encore à l'heure actuelle à quel des processus de désamination — oxydésamination ou transamination — ces colorants prêtent leur concours. Toutefois, étant donné l'activité si réduite de l'oxydase à l'égard de tous les acides aminés de la série *l*, étant donné qu'en revanche la transamination s'exerce fortement sur ces mêmes acides aminés ; sans vouloir refuser une participation des colorants à l'oxydésamination, c'est vraisemblablement comme accepteurs d'hydrogène de la G.A.D. qu'ils interviennent.

Un subterfuge du reste permettrait d'élucider la question. Sachant que la transamination est inopérante sur les acides aminés de la série *d*, si, lors d'introduction simultanée dans l'organisme de ces mêmes acides et des colorants d'oxydo-réduction, les premiers sont uréifiés, nous saisirons la preuve du rôle des derniers dans les processus enzymatiques de l'oxydésamination. Ce qui, répétons-le, n'exclura pas, de ce fait, leur intervention dans la transamination.

Quant à la baisse du coefficient d'oxydation protidique, elle est, comme nous l'avions prévue, la conséquence logique de cette restriction de l'usure protidique que provoquent le Bleu de Toluylène, le Violet de Lauth et le Bleu de Crésyle, en inhibant, de par le potentiel d'oxydo-réduction élevée, la protéolyse.

d) *L'azote indéterminé.* — Trop rarement déterminé du fait de l'absence fréquente des valeurs de la créatine et de la créatinine, toutes les fois qu'il l'a été (Tableau I), cet élément de la dépense azotée a manifesté des variations solidaires de celles de NH_3 et NH_2 et antagonistes de celle de la dépense azotée totale et du coefficient d'oxydation protidique. Il baisse simultanément avec NH_3 et NH_2, tandis que se hausse le coefficient d'oxydation protidique et l'excrétion azotée globale. Le tableau suivant en fournit un exemple emprunté à l'emploi de la Phénosafranine (Rat 1).

	Prépériode	Période fondamentale	postpériode
	—	—	—
N total (en valeur absolue) mg.....	48,3	91,5	114,5
N indéterminé en valeur absolue....	11,0	13,0	14,6
en p. 100 de N. total.....	22,0	14,0	12,0

Le Violet de Lauth (Tableau I) apporterait une règle égale mais de sens inverse de ce rapport. C'est là, du reste, une constatation dénuée d'originalité dont l'intérêt, toutefois, est de venir renforcer l'hypothèse de Mourot [13] suivant laquelle l'azote indéterminé est une fraction uréifiable du catabolisme azoté. Logiquement, par conséquent, quand ce dernier s'élève de pair avec le coefficient d'oxydation protidique cette fraction diminue.

Arrivée au terme de cet examen détaillé de l'action des colorants d'oxydo-réduction sur le métabolisme protidique, une conclusion s'impose, incontestable : le catabolisme protidique, aussi bien considéré comme un tout que fractionné en ses éléments, n'est point soumis au hasard à l'intervention des colorants d'oxydo-réduction. Celle-ci est, au contraire, remarquablement méthodique, basée qu'elle est sur les valeurs de leur potentiel. Ces dernières s'étagent-elles entre 0,115 et 0,032, on assiste à une chute qualitative et quantitative du catabolisme protidique ; lequel, au contraire, se hausse pour des potentiels compris entre 0,011 et —0,340.

Ainsi donc, c'est de la valeur du potentiel d'oxydo-réduction du colorant que découlent non seulement la possibilité de son intervention dans le métabolisme azoté mais encore l'orientation positive ou négative de cette intervention. C'est là une caractéristique qui isole et distingue le métabolisme azoté d'autres opérations métaboliques. C'est ainsi que l'intensité de la respiration cellulaire ne va point forcément de pair avec celle des potentiels d'oxydo-réduction d'une gamme de colorants (Chapheau [5]. C'est ainsi également que l'hyperthermie n'est plus provoquée par le Bleu de Méthylène souillé de traces de zinc, alors que son poten-

tiel d'oxydo-réduction est demeuré invariable (Mayer et Nichita [10]). Ces deux opérations ne font donc point exclusivement appel à l'affinité du colorant pour l'hydrogène mais à une autre de ses propriétés, probablement d'ordre purement chimique.

3° Le métabolisme purique.

Semblable à celle du métabolisme protidique, l'allure du métabolisme purique sera-t-elle commandée par les valeurs des potentiels d'oxydo-réduction des colorants ? Y a-t-il, au contraire, une réaction spécifiquement différente de ces deux métabolismes à l'administration de ces substances. C'est là ce que nous allons maintenant examiner.

a) *Grandeur.* — Tandis que sous l'influence de la Phénosafranine (Rat 1, Tableau II) le métabolisme protidique augmente de 45 p. 100, le métabolisme purique ne s'élève que de 1,2 p. 100. Tandis que ce dernier s'accroît à peine de 0,8 p. 100 grâce au Route Neutre (Rat 2, Tableau II) le premier dépasse son niveau normal de 23 p. 100.

C'est là une nouvelle preuve de la très grande autonomie qui isole les différents métabolismes.

b) *Caractères ; répartition des excreta.* — Autonomie bien profonde puisqu'elle persiste si l'on considère l'aptitude de l'organisme à transformer les déchets puriques en leur terme principal, l'allantoïne. En regard des variations considérables du coefficient d'oxydation protidique, l'indice d'oxydation purique (Tableau III) demeure remarquablement invariable.

C'est là, après tant d'autres, un exemple supplémentaire de l'imprudence à transposer *in vivo* des faits observés *in vitro*. Qu'il nous souvienne, en effet, de la part active prise par le Bleu de Méthylène dans l'oxydation des déchets puriques observés par Reindel et Schuler [14] sur des coupes de reins. Pourtant il serait prématuré de refuser actuellement aux colorants d'oxydo-réduction l'intervention de leur fonction d'accepteurs d'hydrogène dans l'une des étapes de la genèse de l'allantoïne. Ne peut-on, en effet, invoquer que ces opérations d'envergure infiniment réduite, en regard de celles qui président à l'uréogenèse, trouvent toujours pour s'effectuer au sein même de l'organisme une quantité surabondante d'accepteurs d'hydrogène ? Un apport extérieur supplémentaire de ces derniers ne répondant donc à aucun besoin n'entraîne, de ce fait, aucune modification.

Cette explication paraît d'autant plus vraisemblable qu'elle se trouve ici encore renforcée par les constatations de Terroine et

Devrient [21]. A l'inverse du coefficient d'oxydation protidique, le coefficient d'oxydation purique reste exactement le même dans tous les aspects du métabolisme azoté. C'est donc que l'organisme puise toujours en lui-même les facteurs que requiert l'allantoïnogenèse et qui pourraient être des accepteurs d'hydrogène.

4° Créatinine.

Tout comme celle de la créatine, l'étude de la créatinine est fort incomplète, limitée qu'elle a été par des difficultés techniques.

Il est curieux d'observer que le rejet de cette substance, quasi-intangible la plupart du temps, baisse assez nettement sous l'effet du Rouge neutre et de la Phénosafranine (Tableaux I et II) ; la cause d'une telle chute nous demeure malheureusement inconnue. Qu'il n'y ait point de balancement compensateur entre les comportements de la créatine et de la créatinine, nous l'avons souligné dans un précédent paragraphe auquel nous renvoyons.

Conclusions.

1° Une surcharge de l'organisme par un colorant d'oxydoréduction, quel qu'il soit, entraîne toujours une modification plus ou moins considérable de la dépense azotée, modification qui porte essentiellement, en qualité et en grandeur, sur le catabolisme protidique.

Le caractère remarquable des changements observés est que leur sens est en relation directe avec les valeurs des potentiels des colorants. Pour ceux dont ces dernières sont comprises entre 0,115 et 0,032 (Bleu de Toluylène, Violet de Lauth, Bleu de Crésyle), on assiste à une réduction de la dépense azotée qu'accompagne une baisse d'oxydation protidique. En revanche, les potentiels s'abaissent-ils progressivement de 0,011 à - 0,340 (Bleu de Méthylène, Bleu de Nil, Phénosafranine, Vert Janus, Rouge neutre) ce sont les phénomènes inverses que l'on observe. Le Bleu de Méthylène formant le trait d'union entre ces deux orientations antagonistes imprimées au métabolisme protidique.

2° L'exagération de la dépense azotée globale, dont font les frais les matières protéiques, et la hausse du coefficient d'oxydation protidique apportent, à la suite d'études *in vitro*, confirmation du rôle essentiel dévolu aux accepteurs d'hydrogène dans les processus enzymatiques de la désamination. Accepteurs d'hydrogène,

artificiellement introduits dans le milieu cellulaire, les colorants doués d'un potentiel d'oxydo-réduction de valeur déterminée favorisent ces opérations. Leur intervention hâte l'évolution des acides aminés vers l'urée ce que traduit bien la hausse du coefficient d'oxydation protidique. De plus, toutes les réactions s'enchaînant l'une l'autre, cette accélération de l'uréogénèse ne peut se maintenir qu'en entraînant une destruction accrue de protéines supplémentaires ; or, effectivement, une telle destruction accompagne la montée du coefficient d'oxydation protidique.

Etant donné la faible activité de la désamino-oxydase à l'égard des acides aminés naturels, il est vraisemblable d'admettre que les colorants d'oxydo-réduction prêtent essentiellement leur concours à la glutamicoapodéhydrase.

3° La chute du catabolisme protidique, de même que celle de l'indice d'uréogénèse, peuvent s'expliquer par un arrêt de la protéolyse que provoquent les colorants d'oxydo-réduction à rH élevé, Bleu de Toluylène, Violet de Lauth et Bleu de Crésyle.

4° Quel que soit leur mode d'intervention dans les processus enzymatiques et l'orientation qu'ils imposent à ces processus, les colorants d'oxydo-réduction le font de par la seule valeur de leur potentiel. C'est là une différence profonde de comportement du métabolisme protidique d'avec d'autres métabolismes. Dans la respiration cellulaire, dans les phénomènes d'hyperthermie, l'affinité des accepteurs d'hydrogène n'explique pas entièrement leur rôle, il doit s'y surajouter une action chimique.

5° L'utilisation des colorants d'oxydo-réduction apporte un nouvel exemple de la très grande autonomie qui isole les différents métabolismes. Tandis que le métabolisme protidique est très profondément modifié, tant quantitativement que qualitativement, le métabolisme purique ne l'est point du tout ; et, de même, les métabolismes respectifs de la créatinine et de la créatine ne sont point du tout solidaires. Il est toutefois possible que la différence de comportement des métabolismes purique et protidique ne soit qu'apparente. Tous deux peuvent faire appel à des accepteurs d'hydrogène, mais le premier, d'ampleur beaucoup moins vaste que le second, en trouve toujours suffisamment dans l'organisme pour mener à bonne fin ses réactions de sorte qu'un excès de ceux-ci, introduit artificiellement, est inopérent.

6° Les colorants d'oxydo-réduction sont éliminés très lentement. Durant toute la période de leur administration, de même que dans les premiers jours de la postpériode, ils le sont en grande partie sous forme oxydée et, ensuite, seulement à l'état réduit.

On ne sait point encore si cet apport massif d'accepteurs d'hydrogène pénètre en totalité dans les cellules qui, surpassées dans leur capacité de réduction, en rejettent une bonne part à l'état oxydé ou si une grande fraction de ces colorants reste dans la circulation générale, éliminée progressivement par les reins.

BIBLIOGRAPHIE.

1. Bernheim (F.) and Bernheim (L. C.). — The oxydation of proline and oxyproline by liver. *J. of biol. Chem.*, 1932, **96**, 325-330.
2. Bernheim (F.) and Bernheim (L. C.). — The oxydation proline and alanine by certain tissues. *J. of biol. Chem.*, 1934, **106**, 79-86.
3. Bernheim (F.) and Bernheim (L. C.). — The oxydation of tyrosine and phenylalanine by the livers and kidneys of certain animals. *J. of. biol. Chem.*, 1934, **107**, 275-282.
4. Bernheim (F.) and Bernheim (L. C.). — The purification of enzymes which oxidise certain aminoacids. *J. of biol. Chem.*, 1935, **109**, 131-140.
5. Chapheau (M.). — Action des colorants vitaux sur la respiration des hématies du siponcle. *Bull. Station biol. Arcachon*, 1930, **27**, 1-7.
6. Dewan (J. G.). — The *l* (+) glutamic dehydrogenase of animal tissues. *Bioch. J.*, 1938, **32**, 1378-1385.
7. Euler (H. v.), Adler (E.), Günther (G.) und Das (N. B.). — Ueber den enzymatischen Abbau und Aufbau der Glutaminsaure. II. In tirieschen Geweben. *Z. f. physiol. Chem.*, 1938, **254**, 61-103.
8. Fournel (J.). — Contribution à la connaissance de la physiologie de l'ammoniac. *Thèse Fac. Sciences Strasbourg*, 1943, Declume édit., Lons-le-Saunier.
9. Grand (R.). — Sur le mécanisme d'action de la cystéine-désulfurase. *Thèse Fac. Sciences Lyon*, Bosc et Réau édit., 1943.
10. Mayer (A.) et Nichita (G.). — Sur l'action hyperthermisante et oxydoréductrice du bleu de méthylène. *Ann. Physiol. et Physico-chim. biol.*, 1928, **4**, 933-975 et 1929, **5**, 483-496.
11. Meio (R. H. de), Kissin (M.) and Barron (E. S. G.). — Studies on biological oxidations. IV. On the mechanism of the catalytic effect of reversible Dyes on cellular respiration. *J. of biol. Chem.*, 1934, **107**, 579-589.
12. Mitchell (H. H.), Nevens (W. B.) and Kendall (F. E.). — The relation betwen the endogeneous catabolism and the non-protein constituent of the tissues. *J. of biol. Chem.*, 1922, **52**, 417-437.
13. Mourot (G.). — La répartition des représentants urinaires du métabolisme azoté et sa signification physiologique. VII. L'évolution du métabolisme azoté endogène spécifique au cours du jeûne protéique. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1935, **17**, 1741-1789.
14. Reindel (W.) und Schuler (W.). — Die Hydrierung von Harnsäure zu Xanthin mit überlebenden Gewebschnitten. Beitrag zur Kenntnis der Xanthindehydrase. *Z. f. physiol. Chem.*, 1937, **247**, 172-184.

15. Reiss (P.). — L'action du potentiel d'oxydo-réduction du milieu sur l'activité de différentes protéases : hydrolyse et condensation. *Thèse Fac. Sciences Strasbourg,* Bussoc, édit., Clermont-Ferrand, 1942.
16. Sherman (H. C.). — Protein requirement of maintenance in man and the nutritive efficiency of bread protein. *J. of biol. Chem.,* 1920, **41**, 97-109.
17. Terroine (E. F.). — Substances nucléiniques. *Physiologie,* 1938, fasc. 4, Hermann édit., Paris.
18. Terroine (E. F.), Bonnet (R.), Fournel (J.) et Mathieu (A.). — Action des substances oxydantes et réductrices sur le métabolisme azoté. I. Les colorants d'oxydo-réduction : bleu de méthylène. *Arch. int. Physiol.,* 1938, **59**, 303-328.
19. Terroine (E. F.) et Devrient (T.). — Intensité du catabolisme protidique et degré d'oxydation des déchets. *Arch. int. Physiol.,* 1939, **48**, 37-44.
20. Terroine (E. F.). — Le métabolisme de l'azote. Physiologie des substances protéiques. II. Dégradation, synthèse, métabolisme intermédiaire. Fasc. 2. Le catabolisme protidique. *Presses universitaires de France,* Paris, 1940.
21. Terroine (E. F.) et Devrient (T.). — La synthèse de la créatine et des corps puriques aux dépens des protéines dans le catabolisme exogène. *Trav. des membres Soc. Chim. Biol.,* 1941, **23**, 1130-1139.
22. Würmser (R.) et Filitti-Würmser (S.). — Obtention de la l (+) alanine-dehydrase. *C. R. Soc. Biol.,* 1938, **128**, 475-476.

CHAPITRE II.

Les phénols nitrés.

§ 1. — Objet du travail.

Si l'efficacité thérapeutique du dinitrophénol 1. 2. 4., notamment dans le traitement de l'obésité, est sujette à caution, en revanche, son intérêt théorique demeure incontestable.

C'est (*), en effet, un corps qui, non seulement possède la remarquable propriété d'accroître les combustions de l'organisme dans de prodigieuses proportions, mais encore étend cette propriété à l'universalité des entités vivantes : homéothermes et poïkilothermes, animaux et végétaux, organismes entiers et fragments tissulaires, nul n'échappe à l'action stimulante du dinitrophénol. Et l'on conçoit que la consommation d'oxygène pouvant découpler, (Magne, Mayer et Plantefol [25]), les processus de thermolyse se révèlent impuissants à maintenir l'homéothermie et que, par suite, la température s'élève considérablement, au-delà de 40° chez l'homme, jusqu'à 45° chez le chien et 50° chez le pigeon. C'est, du reste, avec toute une série de substances de constitution voisine — dont l'initiative de l'étude revient à Heymans et ses collaborateurs — que le dinitrophénol partage l'apanage d'exalter ainsi les combustions. Voici, à titre d'exemples, l'activité relative, à cet égard, de trois autres dérivés nitrés :

2.4 Dinitronaphtol	99,3
2.4 Dinitrophénol	100
2.4 Dinitrocyclohexylphénol	395,1
2.4 Dinitrocyclopentylphénol	455,1

Les 2. 4. dinitrocyclohexylphénol et dinitrocyclopentylphénol se révèlent d'un emploi particulièrement intéressant puisque, quoique beaucoup plus actifs que le 2. 4. dinitrophénol, ils sont également moins toxiques (Heymans [20]).

Si la certitude d'une exaltation colossale des combustions par les phénols nitrés est absolue et unanime, les hésitations apparaissent quant à la nature des matériaux qui font les frais de

(*) L'exposé des deux premières parties est volontairement sommaire ; la bibliographie y est délibérément réduite ; on en trouvera une imposante dans l'article de Mayer [**29**] sur les agents hyperthermisants.

cette combustion et quant au mécanisme de cette opération. Donnons-en un bref aperçu, réservant une troisième partie au retentissement possible de l'action des phénols nitrés sur le métabolisme azoté.

1° Nature des combustibles mis en jeu.

Sont-ce les glucides ? C'est là, l'opinon la plus couramment admise : chute rapide et profonde du taux du glycogène hépatique et musculaire (Magne, Mayer et Plantefol [26]); Heymans et Bouckaert [18] ; Cahane [6] ; Hirayosi [21]) qu'accompagne simultanément une glycémie considérable (Magne, Mayer et Plantefol [26] ; Emmer [11] ; Hall, Field, Sahyun, Cutting et Tainter [14] ; Wishnofsky, Kane, Shlevin et Byron [45]) : voici des preuves démonstratives de l'importance primordiale des glucides, encore renforcées par les constatations sur l'étroite dépendance entre la richesse de réserves glucidiques dont dispose l'organisme et l'apparition même de l'hyperglycémie (Magne, Mayer et Plantefol [26]) ou de l'hyperthermie (Casier [7]).

Cependant l'utilisation des lipides n'en est pas moins formellement invoquée, soit à titre de simple adjuvant des glucides (Magne, Mayer et Plantefol [26]), ou qu'au contraire leur combustion soit prépondérante (Hall, Field, Sahyun, Cutting et Tainter [14]) ou même exclusive (Tainter, Cutting et Hines [37] ; Robertson [34]).

2° Mécanisme d'action des phénols nitrés sur les oxydations.

L'intervention des phénols nitrés est-elle indirecte, s'exerçant par l'entremise nerveuse ou hormonale, ou vise-t-elle directement les oxydations cellulaires ?

a) *Système nerveux.* — Aucune modification de l'émission calorique (Magne, Mayer et Plantefol [25]), activité persistante chez des sujets anesthésiés (Magne, Mayer et Plantefol [25] ; Heymans [19]), à moelle sélectionnée (Magne, Mayer et Plantefol [25]) ou encore chez les poïkilothermes (Magne, Mayer et Plantefol [25] ; Heymans et Bouckaert [17]) : voici qui met hors de cause une influence sur le système nerveux central thermo-régulateur.

b) *Action hormonale.* — Peut-on invoquer une semblable influence exercée cette fois sur une hormone dont le rôle dans les oxydations est devenue classique, la thyroxine ?

Sans doute, quelques faits peuvent justifier un tel rapprochement : étude histologique montrant le retentissement du dinitro-

phénol sur l'intégrité de la thyroïde (Cahane [6]) ; étude métabolique soulignant une hausse d'excrétion de créatine et de calcium par l'emploi de ces deux substances (Pugsley [33]) ; encore faudrait-il connaître les valeurs concomitantes d'N., la particularité de cette hormone étant, précisément, que celui-ci peut rester invariable tandis que la créatine augmente considérablement (Terroine E. F. et Bonnet [42]).

Bien plus nombreux sont les motifs de dissocier l'action des phénols nitrés, et tout particulièrement du dinitrophénol — surtout étudié — , et celle de la thyroxine : dose efficace plus élevée, action plus rapide mais de durée plus brève, s'étendant *in vitro* (Alwall [1]), et que n'inhibe pas l'ergotamine (Novack [31]). Le synergisme même unissant ces deux subtances (Alwall [1, 3]) n'apporte point, contrairement à ce qu'on pouvait supposer, une preuve en faveur de l'idée de la dépendance liant le dinitrophénol à la thyroxine. L'uréthane, en effet, maintient l'activité du premier, tandis qu'elle inhibe le synergisme (Alwall [3]). C'est donc que le dinitrophénol n'agit point par l'intermédiaire de la thyroxine. Exerçant toutes deux des influences voisines, ces deux substances utilisent, pour ce faire, des modalités différentes.

c) *Action directe sur les oxydations cellulaires.* — Etant éliminée une intervention nerveuse ou hormonale des phénols nitrés, étant de même démontrée l'indépendance de l'accroissement des combustions et des contractions musculaires ou de l'altération d'un organe retentissant sur l'économie générale (Magne, Mayer et Plantefol [25]), reste alors une unique explication : les phénols nitrés agissent directement sur les oxydations cellulaires. Une en son principe, cette conception a de multiples modalités. Pour les comprendre — ne fut-ce que superficiellement — rapportons-nous au schéma général du mécanisme de l'oxydation :

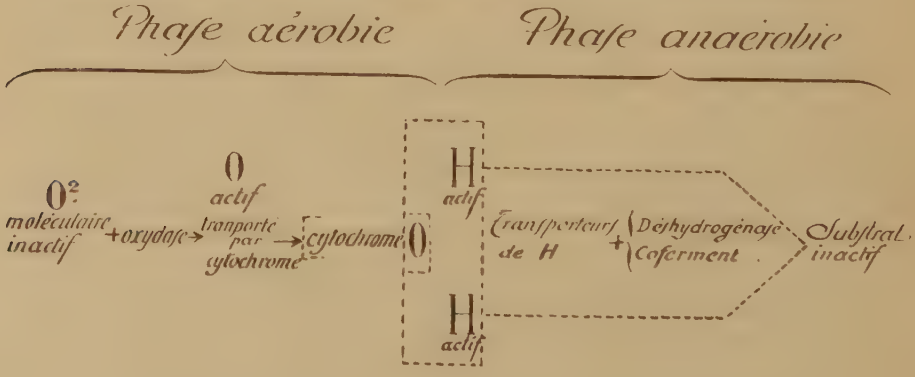


Schéma illustrant la théorie de la double activation de KEILIN

Où se situe dans cette longue chaîne de réactions l'intervention des phénols nitrés ? Loin de nous l'intention de développer, à cet égard, les multiples hypothèses qu'étaye une immense bibliographie. Un tableau sommaire sera, en l'occurence, suffisant à faire saisir la complexité du problème. Pour plus de clarté, nous poursuivrons pas à pas les étapes successives des opérations.

*) Phase aérobie. — L'action des phénols nitrés est-elle exclusivement localisée dans la phase aérobie (Plantefol [32]) ou ne se poursuit-elle point également dans l'anaérobie (Gloves et Krahl [13]) ? Liés à la présence de l'oxygène, leur rôle est-il de stimuler, soit les oxydases (De Meio et Barran [30]), soit le transport de l'oxygène actif en réduisant sensiblement la durée de réduction du cytochrome (Krahl et Gloves [22]) ? Il ne nous est point donné, à l'heure actuelle, d'adopter ou d'infirmer définitivement aucune de ces interprétations.

(**) Phase anaérobie. — Semblable confusion règne également ici. Peu plausible, selon De Meio et Barran [30], serait une influence directe des phénols nitrés sur le substrat. Quant aux deshydrogénases, non touchées selon Wurmser [46], certaines d'entre elles tout au moins, telles que la pyruvo- et la succinodéhydrase, pourraient être respectivement inhibées ou retardées, d'après Massart et Vandendriesche [28]. Reste alors à invoquer un rôle des phénols nitrés dans le transport de l'hydrogène. Or, à ce sujet, l'antagonisme est formel : refus des uns de les assimiler à des transporteurs d'hydrogène, soit qu'ils leur contestent la réversibilité d'action inhérente à un tel système (Wurmser [46]), soit qu'ils diffèrent des transporteurs ordinaires par leur action sur la division cellulaire et parce qu'ils agissent aussi en milieu aérobie (Krahl et Gloves [22]). D'autres, en revanche, (Handowsky, Casier et Schepens [15], Alwall [1, 2]) identifient totalement la fonction des phénols nitrés avec celle d'un colorant d'oxydo-réduction tel que le Bleu de Méthylène. Alwall [2], à cet égard, explique de la façon suivante le synergisme thyroxine-dinitrophénol : tandis que l'hormone activerait la mobilisation de l'hydrogène du substrat, le dinitrophénol en accélérerait le transport, ces deux opérations conjointes provoquant une exagération de la consommation d'oxygène.

Venant accroître encore la confusion et l'incertitude en ce qui concerne le mécanisme d'action des phénols nitrés, une conception dont l'initiative revient à Wurmser [46] leur assigne — à la différence du thème aux multiples variantes brièvement exposé ci-dessus — non point un rôle direct, mais une intervention dé-

tournée dans l'exagération des combustions cellulaires. Celle-ci ne serait que la conséquence d'une inhibition de la capacité de synthèse de l'organisme.

Soit le glucose, soumis au jeu de déhydrogénases diverses, il pourra évoluer, en partie, vers la combustion totale, et en partie, également contribuer à la syntèse de telle ou telle substance. Que le dinitrophénol paralyse l'enzyme responsable de cette seconde opération et voilà le glucose orienté exclusivement vers la combustion totale, l'énergie dégagée par cette réaction se résolvant uniquement en chaleur.

De cette manière de voir Clifton [8] apporte une saisissante confirmation. Normalement mises en présence d'acide acétique. des bactéries (*Pseudomonas calco-acetica*) en comburent les 3/4, le reste servant à édifier du glucose. Or, ne suffit-il pas d'introduire du dinitrophénol dans le milieu pour que se hausse la combustion totale à 90 p. 100 au détriment de la réaction de synthèse ?

Handowsky, Casier et Schepens [15] signalent, de plus, la combustion sous l'influence du dinitrophénol, du méthylglyoxal ou de l'acétaldéhyde, corps dont on connaît précisément la position à la croisée des chemins entre les actions d'oxydation aérobie et de synthèse anaérobie. N'est-ce point là un nouvel argument favorable aux vues de Wurmser ?

Mais, pour séduisante que soit cette hypothèse, on ne l'imagine pas applicable aux cas où les lipides font les frais de l'augmentation des combustions ; ceux-ci ne se prêtant point à de semblables réactions de synthèse.

Signalons, enfin, pour terminer, la possibilité, selon Handowsky et Schepens [16] d'une exagération des oxydations cellulaires par la stimulation — du fait des phénols nitrés — de substances qui, dans les conditions normales, n'interviennent pas dans ces processus.

Laissant à d'autres le soin d'élucider dans quels rouages des opérations d'oxydo-réduction interviennent les phénols nitrés, nous allons rechercher maintenant si le métabolisme azoté leur est sensible, les études portant exclusivement sur le dinitrophénol.

3° Influence du dinitrophénol sur le métabolisme azoté.

Prenant leur point de départ dans des résultats expérimentaux contradictoires, deux conceptions opposées se dégagent quant au rôle du dinitrophénol sur le métabolisme azoté : exaltation ou

indifférence de ce métabolisme à l'égard du toxique. Que valent ces opinions ainsi que les faits qui les étayent ?

A. — *Les faits.*

a) *Le dinitrophénol augmente le métabolisme azoté.* — Une hausse manifeste de l'excrétion azotée urinaire est indubitablement mise en évidence chez le chien — soit qu'il reçoive exclusivement de la viande, soit qu'on y ajoute du pain — (Magne, Mayer et Plantefol [27]) et chez le lapin (Lieben et Asriel [23]). Et ce n'est point là une réaction passagère due à un effet de surprise sur l'organisme, puisqu'elle se manifeste non seulement quand le traitement dure quelques jours, mais aussi alors qu'il se poursuit plusieurs semaines (Magne, Mayer et Plantefol [27]). Parfois, parallèlement à l'augmentation d'excrétion azotée, il est possible d'enregistrer un rejet accru de toutes les formes de soufre et tout spécialement du soufre organique et des sulfoconjugués (Magne, Mayer et Plantefol [27]) ; parfois, aussi, seul s'élève le soufre neutre (Furth et Rapoport [12]) ; mais qu'importe, puisque, lui également, constitue — probablement en sa totalité — un indice certain de la dégradation des constituants tissulaires ?

Quant aux éléments du métabolisme azoté participant à son accroissement, l'étude en est encore bien rudimentaire :

— l'urée, fidèlement, suit l'azote total dans sa hausse (Magne, Mayer et Plantefol [27]) ;

— la créatine peut quadrupler et, fait exceptionnel, la créatinine augmenter de 45 p. 100 chez des rats adultes ingérant quotidiennement et pendant 28 jours 25 mg. de dinitrophénol mélangés à leur ration azotée (Pugsley [33]).

Si misérablement réduite que soit la documentation, elle n'en est point, de ce fait, à l'abri des controverses. Celles-ci ont pour thème la dose de dinitrophénol apte à stimuler le métabolisme azoté.

Etroitement limitée aux faibles doses, de l'ordre de 5 mg./kg., l'action de la substance s'atténuerait progressivement jusqu'à disparaître si l'on élève son administration à de grosses quantités, de l'ordre de 3 cg./kg. (Magne, Mayer et Plantefol [26, 27]). Inactivité de telles concentrations, c'est là également ce que constatent, sur l'homme, Tainter et Cutting [39]. Bien plus, fait du reste banal en pharmacologie, de fortes doses pourraient même inverser les conséquences de l'administration de dinitrophénol et déclencher une réduction de la dépense azotée (Magne,

Mayer et Plantefol [26, 27]). D'une telle variation de comportement de l'organisme en fonction de la grandeur de dinitrophénol absorbé, Magne, Mayer et Plantefol apportent d'abondantes preuves dans une étude systématique sur le chien [26, 27].

Et pourtant ce n'est point là une manière de voir unanimement partagée : Furth et Rapoport [12], Lieben et Asriel [23] n'enregistrent-ils pas, en effet, invariablement, pour de fortes comme pour de faibles doses de dinitrophénol, une montée de l'excrétion azotée totale ?

Peut-on en appeler, pour trancher le différent, à l'inégale susceptibilité séparant les espèces animales ? Cet argument est, ici, de peu de valeur puisque l'antagonisme dérive de constatations dont certaines se rapportent à la même espèce, notamment au chien.

Ces réserves sur le champ d'activité du dinitrophénol formulées, la notion d'une usure accrue, de par son intervention, n'en demeure pas moins adoptée par tout un groupe de travailleurs.

b) *Le dinitrophénol est sans action sur le métabolisme azoté.* — Adverse de la précédente, cette conclusion ne le serait-elle que partiellement, en se refusant seulement à accorder aux grosses doses de dinitrophénol une influence sur le métabolisme azoté ?

Sans doute, évoquions-nous, à l'instant, et dans ces conditions, l'invariabilité de l'excrétion azotée urinaire tant chez l'homme (Tainter et Cutting [39]) que chez le chien (Magne, Mayer et Plantefol [26, 27]).

Pourtant, que cette invariabilité n'est point exceptionnelle mais représente une réponse courante de l'organisme au dinitrophénol, nous en avons la preuve, apportée par des études s'attachant presque exclusivement à l'homme, dans le fait qu'elle persiste pour toutes les gammes de concentration de cette substance, des plus légères aux plus fortes (Dunlop [10] ; Looney et Haskins [24] ; Tainter, Cutting et Hines [37] ; Emmer [11]). Et l'on ne peut invoquer pour motif d'une telle inactivité du dinitrophénol une trop courte durée de son intervention puisqu'elle se maintient alors que Tainter, Cutting et Hines [37] en administrent à l'homme 4 mg./kg. pendant 7 à 14 jours. L'absence de toute modification du métabolisme azoté global ne serait-elle qu'apparente ? La réalité d'une usure accrue de l'organisme ne pourrait-elle nous être dévoilée par d'autres indices, et, tout particulièrement, par une variation dans le taux du soufre neutre ? Si, trop fréquemment, cette détermination est négligée, laissant, de ce fait, dans l'ambiguité, l'interprétation de l'indifférence de

l'excrétion azotée au dinitrophénol, en revanche, Tainter, Cutting et Hines [37] soulignent bien, à la différence de Furth et Rapoport [12], une constance persistante des valeurs de soufre neutre et du rapport $\frac{\text{S. neutre}}{\text{N. total}}$.

Ainsi donc, l'absence de toute influence du dinitrophénol sur la grandeur du métabolisme azoté n'est point fictive.

Pour inapte que soit le médicament à modifier l'excrétion azotée totale, il ne s'en suit pas obligatoirement qu'il le soit aussi à remanier les proportions relatives des divers éléments qu'englobe cette excrétion. Les recherches, à cet égard, sont à peine ébauchées :

— l'urée serait inchangée chez l'homme (Tainter, Cutting et Hines [37] comme chez le chien (Magne, Mayer et Plantefol [26] ;

— Tainter, Cutting et Hines [37], sur le premier, n'enregistrent aucune modification de la créatine, de la créatinine et enfin de l'acide urique pas plus dans le sang que dans l'urine.

B. — *Examen critique des faits.*

a) *Signification de l'augmentation du métabolisme azoté.* — Sans mettre en doute l'existence possible d'un accroissement de la dépense azotée, bien d'autres explications qu'une intervention directe du dinitrophénol sur le métabolisme peuvent être invoquées. Elles mettent en jeu notamment : le fonctionnement rénal; la hausse des combustions ; l'accroissement de la dépense énergétique.

x) Le fonctionnement rénal. — Si l'élévation de la dépense azotée peut être imputée à une facilité accrue des reins à éliminer plus rapidement les déchets, une preuve indirecte nous en sera fournie par leur abaissement concomitant dans la circulation. Or, rien de semblable ne se produit : une montée d'azote total non protéique du sang, alors que demeure inchangée l'excrétion azotée urinaire (Magne, Mayer et Plantefol [26] ; Looney et Haskins [24]), ce sont là, en effet, constatations qui ne nous renseignent pas sur l'origine de la consommation accrue d'azote.

Il n'est point davantage possible de faire appel à une démonstration directe d'un fonctionnement rénal modifié. Sans doute, Magne, Mayer et Plantefol [27], au cours de l'intoxication chronique du chien par le dinitrophénol, signalent, d'une part, une chute de la constante uréo-sécrétoire d'Ambard — ce qui est pa-

radoxal étant donné précisément la hausse de l'excrétion azotée —, et de l'autre une altération morphologique des reins. Cependant, des constatations opposées infirment formellement les leurs. Tant dans l'intoxication chronique se poursuivant des mois sur le chien (Tainter, Cutting, Wood et Proescher [38]) et le lapin (Schulte et Tainter [36]) que dans celle, brutale, amenant la mort de l'animal en quelques heures (Schioppa [35] ; Tainter, Cutting, Wood et Proescher [38]), aucune modification anatomo-fonctionnelle des reins ne peut être décelée.

C'est donc ailleurs que dans une action excito-sécrétoire de ces organes que doit être cherchée l'origine de l'exagération de la dépense azotée.

xx) La hausse des combustions. — Que les glucides ou les lipides fassent seuls ou les uns plus que les autres les frais de l'accroissement de combustion provoqué par le dinitrophénol, la hausse de la dépense azotée peut, dans ces deux cas, être rapportée à des causes contingentes.

Ne peut-on imaginer, en effet, que pour faire face à la consommation exagérée de glucides l'organisme en hâte la synthèse grâce aux acides aminés glucoformateurs, provoquant, pour ce faire, une dégradation supplémentaire de ses protéines ?

S'il est vrai, d'autre part, que les lipides surtout sont comburés, ne peut-on admettre avec vraisemblance que pour renforcer son potentiel énergétique devenu insuffisant l'organisme attaque ses protéines ?

Les remarques de Magne, Mayer et Plantefol [26] signalant dans leurs expériences que « la ration n'est pas assez forte » ou « qu'elle a paru un peu faible » tandis que monte l'excrétion apportent une justification à cette interprétation. Sans doute, Furth et Rapoport [12] s'assurent-ils, dans un essai préliminaire, que la ration satisfait aux besoins énergétiques et azotés de leurs chiens, mais le fait-elle encore lorsque les combustions décuplent? L'énorme chute de poids — 21 kgs. en un mois — semble le mettre en doute. Et, de même, l'amaigrissement de 3 g./j. enregistré par Pugsley [33] sur ses rats, n'apporte-t-il pas, lui aussi, une preuve de l'insuffisance qualitative et quantitative du régime qui leur est offert durant le traitement au dinitrophénol ?

Si donc la perte azotée n'est que la conséquence d'un gaspillage de protéines, un apport énergétique suffisant doit y remédier aisément. Mais l'on ne comprend pas, alors, l'absence de toute augmentation de la dépense quand, précisément, les combustions sont les plus vives, les animaux étant parfois même placés au jeûne. C'est pourtant ce qu'observent Magne, Mayer et Plante-

FOL [26, 27] lors d'administration de fortes doses de dinitrophénol à des chiens.

XXX) ACCROISSEMENT DE LA DÉPENSE ÉNERGÉTIQUE. — Persisterions-nous même à observer une augmentation de la dépense azotée — le besoin énergétique étant amplement satisfait — qu'il ne nous serait point possible d'invoquer en toute certitude une intervention spécifique du dinitrophénol sur le métabolisme azoté. En effet, de par l'accroissement de la dépense énergétique, il s'ensuit un fonctionnement plus intense de l'organisme avec, comme conséqence, une usure plus rapide.

Le dinitrophénol nous apporterait une preuve supplémentaire de la validité de la loi de TERROINE E. F.—SORG-MATTER [43], loi montrant dans quelle étroite dépendance de la dépense énergétique se trouve la dépense azotée, la grandeur « de celle-ci étant à tout instant proportionnelle à la première ».

b) *Signification de l'invariabilité du métabolisme azoté.* — Un trouble rénal étant hors de cause, comme nous l'avons vu, reste à invoquer le mécanisme même que nous venons de détailler pour comprendre les cas d'indifférence du métabolisme azoté au dinitrophénol.

Si donc cette substance n'en modifie pas la grandeur, c'est que, d'abord, les expériences remplissent les conditions requises en assurant la couverture de la totalité des besoins énergétiques de l'organisme. C'est aussi que l'accélération de son fonctionnement n'est point suffisant pour exagérer l'usure de tous ses rouages.

Or, nombreux sont les faits qui cadrent difficilement avec cette conception, pourtant plausible. Ce sont, entre autres, les suivants:

— comment comprendre l'absence de toute modification de la dépense azotée observée chez l'homme par TAINTER, CUTTING et HINES [37] comme par DUNLOP [10], alors que la ration énergétique est notoirement insuffisante et que le niveau du métabolisme basal dépasse de 30 et même de 95 p. 100, sa valeur normale ?

— comment expliquer qu'une diète fournissant cette fois-ci abondamment l'organisme humain en combustibles ternaires, il y ait perte de poids concomitante à un gain d'azote tandis que la dépense énergétique a augmenté de 30 à 40 p. 100 (CUTTING et TAINTER [9]) ?

⁂

Si, arrivée au terme de cette revue analytique et critique, nous cherchons à dégager, pour ne point les commettre à notre tour,

les erreurs, causes de nombreuses invraisemblances et incohérences, l'une d'entre elles nous apparaît fondamentale : l'incertitude de l'état physiologique des sujets expérimentés liée à l'imprécision de la valeur énergétique de la ration qui leur est offerte.

Si la dépense azotée est contingente, conséquence secondaire d'une insuffisance de matériel ternaire, cette dépense, on le conçoit, pourra être plus ou moins élevée ou même se dérober à nos yeux suivant l'abondance plus ou moins grande de réserves grasses et glucidiques dont dispose le sujet, jointe à la plus ou moins grande richesse énergétique de sa ration.

Au total donc, « seules pourront apporter une solution définitive des recherches faites au niveau minimum de la D.A.E.S., une très riche alimentation ternaire permettant toujours la satisfaction des besoins énergétiques, quelle qu'en soit l'importance, et de ce fait, une insuffisance du capital d'énergie ne pouvant être invoquée pour expliquer une modification éventuelle de la consommation protidique » (Terroine E. F. [44]).

Tous les autres facteurs ne sont que des satellites de cette cause primordiale d'erreurs. Ils semblent même particulièrement inaptes à modifier l'orientation des résultats expérimentaux.

C'est ainsi que, ni la dose de dinitrophénol, ni la durée dans le temps de son administration n'expliquent, comme nous l'avons vu, l'antagonisme des résultats expérimentaux.

On ne peut davantage le rapporter au mode d'administration du dinitrophénol. S'il est vrai, en effet, que l'injection intrapéritonéale n'est point satisfaisante, l'élimination du toxique étant trop rapide pour que son action se fasse sentir (Pugsley [33]), bon nombre d'essais contradictoires ont fait appel à l'ingestion.

Sans contester les différences interspécifiques indéniables de sensibilité à l'égard du dinitrophénol, elles sont cependant incapables de concilier les interprétations adverses.

Tout au plus l'âge du sujet est-il susceptible d'influencer le degré d'activité du dinitrophénol. C'est ainsi que de jeunes rats y sont nettement moins sensibles que des adultes (Terada et Tainter [40]).

En définitive donc, plaçant des rats à la D.A.E.S. et pourvoyant ainsi largement à la satisfaction de leurs besoins énergétiques, notre programme est le suivant :

1) *Rechercher si l'administration de dinitrophénol augmente la grandeur de la dépense azotée totale ;*

2) *S'il en est ainsi, savoir si cette augmentation est la consé-*

quence secondaire d'un fonctionnement accéléré de l'organisme ou la manifestation d'une intervention spécifique de la substance;

3) *Dans ce dernier cas, et faisant appel aux coefficients d'oxydation protidique et purique, est-elle indirecte bloquant dans un système d'oxydo-réduction les opérations de synthèses ; est-elle directe accroissant les combustions des protides et des corps puriques ?*

C'est donc appliquer à l'azote le problème du rôle des phénols nitrés dans les combustions cellulaires.

Nous adjoindrons, en effet, à l'étude du dinitrophénol celle du dinitronaphtol, du dinitrocyclopentylphénol et, enfin, du dinitrocyclohexylphénol, toutes substances que nous devons à la générosité du Professeur HEYMANS que nous sommes heureuse de pouvoir remercier ici.

§ 2. — **Résultats expérimentaux.**

Dans le Tableau I sont consignées les variations de la température en fonction de la dose de phénol nitré. Aux Tableaux II, III et IV on trouvera les moyennes quotidiennes de tous les éléments du métabolisme azoté, dans les trois périodes expérimentales, prépériode, période fondamnetale et postpériode. Le Tableau V réunit les variations d'excrétion des différentes formes d'azote urinaire, variations indiquées tant en valeur absolue qu'en pour cent des périodes témoins. Le Tableau VI enfin illustre l'action des phénols nitrés sur les divers indices caractéristiques du métabolisme azoté.

Plusieurs observations s'imposent avant d'entamer la discussion des résultats.

Etant donné la hausse classiquement reconnue de la température provoquée par les phénols nitrés, nous avons tout naturellement utilisé ce test pour délimiter les doses, non mortelles et pourtant actives, qu'en pouvaient supporter les rats.

Or, cette espèce animale manifeste à l'égard des phénols nitrés des réactions thermiques de très médiocre ampleur et qui parfois même font défaut (Tableau I). Une dose très forte de dinitrophénol — 25 mg./kg. 24 heures — ne réussit qu'à élever de 2° la température qui passe de 38,2 à 40,2 180 minutes après administration du dérivé nitré. Et, c'est là la plus forte hausse

TABLEAU I. — Variations de la température rectale
(les doses injectées sont exprimées en mg. par kg. d'animal).

Temps écoulé depuis l'injection (en minutes)	Dinitrophénol 1. 2. 4							Dinitrocyclopentylphénol			Dinitrocyclohexylphénol	Dinitronaphtol
	5	5	15	25	25	35	46	3	9	15	15	20
Avant :	37,7	36,9	37,5	38,8	38,2	38,2	37,7	38,2	38,4	39,5	38,2	38,0
30	36,3	37,9	38,0	37,2	39,2	38,5	36,0	38,3	38,4	37,7	37,5	38,6
60	35,6	37,9	38,4	mort	39,4	39,1	mort	38,2	39,0	38,6	37,2	38,3
90	35,1	37,4	36,8		39,2	39,6		38,3	39,3	38,6	38,4	38,2
120	35,3	38,4	38,1		39,7	39,7		39,0	39,5	38,9	38,4	38,4
150	32,2	38,1	38,7		40,2	39,2		39,0	39,7	38,9	39,0	38,4
180	31,9	38,1	38,4		40,2	39,2		39,2	39,5	38,9	38,5	38,4
360	mort				38,4							
450					39,0							
540					39,0							

enregistrée ; les autres sont nettement plus faibles, comme l'indique le tableau suivant :

5 mg./kg. 24 h. élève de 1°5 la température 120 m. après l'injection du D.N.P ;
15 mg./kg. 24 h. élève de 1°2 la température 150 m. après l'injection du D.N.P ;
35 mg./kg. 24 h. élève de 1°5 la température 120 m. après l'injection du D.N.P.

Les chiffres ci-dessus révèlent en même temps l'absence totale de concordance entre la grandeur de la dose de dinitrophénol injectée et son action hyperthermisante : 5 mg./kg. 24 h. produisent le même effet que 35.

Des sensibilités individuelles très variables accroissent encore la confusion : une même dose, qui déterminera la mort d'un sujet, aura simplement une action hyperthermisante sur d'autres (exemples pour les doses 5 et 25 mg./24 h.). De ce défaut d'influence du dinitrophénol sur la température, nous avons trois exemples saisissants : trois sujets ayant reçus respectivement des doses de 5, 25 et 46 mg./kg. 24 h. ne succombent-ils pas sans que celle-ci ne s'élève aucunement (Tableau I) ?

Même irrégularité, même insensibilité de réactivité des rats à l'égard du dinitrocyclopentylphénol : 3 mg./kg. 24 h. de cette substance n'élèvent que de un degré la température tandis qu'une forte dose de 15 mg./kg. 24 h. a plutôt tendance à abaisser cette dernière.

Augmentation passagère et légère de 0°,9 pour une administration de 15 mg./kg. 24 h. de dinitrocyclohexylphénol.

Enfin, saisissante, apparaît la fixité de la température lors de l'administration de 20 mg./kg. 24 h. de dinitronaphtol si l'on se rappelle qu'une quantité identique élève la température du chien à 45° et celle du pigeon à 50°.

Sans doute fut-ce un tort de ne point avoir mesuré au jour le jour, au cours de nos expériences, les effets des phénols nitrés sur la température de nos animaux. Il ne semble point toutefois que l'on puisse, malgré les grandes différences individuelles dans les réponses, soupçonner nos doses d'être inopérantes. Elles ne doivent point l'être puisque, faibles ou fortes, elles peuvent amener la mort de l'animal.

Calculée systématiquement, la perte quotidienne du poids des animaux n'est point exagérée dans la période fondamentale comme dans celle qui lui fait suite par rapport à celle de la prépériode (Tableaux II, III et IV). Ainsi donc, abondamment pourvu de matériaux ternaires, le Rat résiste remarquablement au déséquilibre que tendrait à provoquer l'introduction de phénols nitrés dans la grandeur de sa dépense énergétique. De cette résis-

TABLEAU II. — Dinitrophénol (Valeurs quotidiennes moyennes).

Sujets	Nature de la période	Durée de la période	Poids de l'animal		Volume urinaire	N total	N urée	N aminé	N de NH_3	N allantoïne	N purique	N créatinine	N créatine	N indéterminé
			initial	terminal										
		jours	g.	g.	cm³	mg.	mg.	mg.	mg.	mg.	mg.	mg.	mg.	mg.
1	Prépériode	6	267	260	41	49,6	23,5	—	3,3	6,7	0,82	3,5	0,3	—
	Période à dinitro (4 mg.,6 par kg./ 24 h.).....	5	260	255	43	47,8	21,2	—	4,3	6,8	0,91	3,2	1,2	—
2	Prépériode	6	272	260	41	42,1	15,7	4,0	3,0	6,1	0,92	3,2	0,15	9,0
	Période à dinitro (5 mg. par kg./ 24 h.).....	5	260	250	33	42,9	17,1	3,8	3,5	7,0	0,77	3,2	0,7	6,8
3	Prépériode	6	285	265	33	61,8	29,3	—	4,2	9,4	0,97	3,5	0,38	—
	Période à dinitro (7 mg.,5 par kg./ 24 h.).....	6	265	265	39	53,5	23,5	—	4,3	7,9	1,1	3,7	1,4	—
4	Prépériode	6	262	240	21	42,8	16,5	5,8	2,8	3,0	0,9	3,2	0,15	10,5
	Période à dinitro (15 mg.,6 par kg./ 24 h.).....	6	240	230	34	47,1	20,7	4,8	4,6	5,7	0,95	2,9	1,8	5,7
	Postpériode	4	230	215	54	41,8	21,2	2,8	2,2	3,8	0,9	3,1	0	7,8

TABLEAU II (*suite*).

Sujets	Nature de la période	Durée de la période (jours)	Poids de l'animal initial g.	Poids de l'animal terminal g.	Volume urinaire cm^3	N total mg.	N urée mg.	N aminé mg.	N de NH_3 mg.	N allantoïne mg.	N purique mg.	N créatinine mg.	N créatine mg.	N indéterminé mg.
5	Prépériode	6	252	235	24	37,7	12,3	5,7	2,8	6,3	0,87	3,1	0	6,7
	Période à dinitro (16 mg. par kg./ 24 h.).....	6	235	220	25	49,0	22,0	5,4	4,1	5,5	0,81	3,1	2,0	6,1
	Postpériode	4	220	202	26	50,9	29,6	5,5	2,5	6,6	0,61	2,8	0,47	2,9
6	Prépériode	6	192	185	13	42,2	19,0	5,4	4,0	2,0	0,51	2,4	0,1	8,8
	Période à dinitro (22 mg.,8 par kg./ 24 h.).....	6	185	172	15	43,4	18,5	4,3	5,2	5,0	0,63	2,2	1,9	5,7
	Postpériode	2	172	157	13	37,0	16,0	—	3,2	2,6	0,48	2,2	0	—
7	Prépériode	6	205	200	35	36,0	15,1	4,5	2,3	4,7	0,6	2,5	0,1	6,2
	Période à dinitro (35 mg. par kg./ 24 h.).....	6	200	192	35	40,5	13,9	4,5	5,0	4,0	0,84	2,4	2,0	7,9
	Postpériode	6	192	178	24	35,0	15,8	3,4	3,0	3,5	1,0	2,3	0,1	5,9
8	Prépériode	6	195	190	39	46,7	24,2	—	5	3,3	—	2,5	0,1	—
	Période à dinitro (46 mg. par kg./ 24 h.).....	1	190	165	15	104,5	64,6	—	11,1	3,0	—	2,3	3,9	—
			(L'animal meurt 15 minutes après la seconde injection)											

TABLEAU III. — DINITROCYCLOPENTYLPHÉNOL.

Sujets	Nature de la période	Durée de la période (jours)	Poids de l'animal initial g.	Poids de l'animal terminal g.	Volume urinaire cm³	N total mg.	N urée mg.	N aminé mg.	N de NH_3 mg.	N allantoïne mg.	N purique mg.	N créatinine mg.	N créatine mg.	N indéterminé mg.
9	Prépériode	6	227	207	37	53,1	30,0	3,7	3,7	7,0	0,77	2,8	0,43	4,7
	Période à dinitro (2 mg.,9 par kg./ 24 h.).....	5	207	212	44	46,1	21,2	3,2	4,9	7,9	0,82	3,1	0,64	4,4
	Postpériode	5	212	200	36	44,2	15,3	2,8	3,2	8,6	0,65	2,4	0,40	10,8
10	Prépériode	6	220	205	30	47,0	25,8	4,1	3,7	7,0	—	3,0	0,33	—
	Période à dinitro (2 mg.,9 par kg./ 24 h.).....	5	200	208	39	44,4	20,1	3,6	4,6	8,0	0,94	3,0	0,52	3,7
	Postpériode	5	204	190	33	45,1	14,7	2,7	3,3	7,2	0,83	2,3	0,74	13,4
11	Prépériode	6	222	220	35	45,1	18,8	—	5,4	5,5	0,91	3,3	0,4	—
	Période à dinitro (6 mg.,4 par kg./ 24 h.).....	6	220	200	39	50,6	26,9	—	4,7	4,5	0,80	2,8	1,4	—
12	Prépériode	6	250	250	38	57,6	30,8	—	4,3	6,5	1,0	3,7	0,36	—
	Période à dinitro (6 mg.,4 par kg./ 24 h.).....	6	250	220	46	47,6	19,6	3,6	4,7	7,5	1,0	3,2	1,9	6,1
13	Prépériode	6	300	297	40	60,1	31,3	—	4,4	7,2	1,2	3,8	0,3	—
	Période à dinitro (10 mg. par kg./ 24 h.).....	6	297	285	43	49,2	21,1	—	4,6	6,9	1,1	3,8	1,0	—
14	Prépériode	6	202	196	38	42,0	19,5	4,5	4,3	3,6	0,42	2,4	0,1	7,2
	Période à dinitro (15 mg. par kg./ 24 h.).....	6	196	187	43	39,5	16,5	3,1	6,5	2,4	0,54	2,3	1,4	6,8
	Postpériode.....	6	187	178	34	32,7	13,0	3,3	4,7	2,6	—	2,2	0	—

NOTA. – Des animaux recevant 19 et 20 mg. par kg. meurent en trois heures.

TABLEAU IV.

Sujets	Nature de la période	Durée de la période (jours)	Poids de l'animal initial g.	Poids de l'animal terminal g.	Volume urinaire cm³	N total mg.	N urée mg.	N aminé mg.	N de NH_3 mg.	N allantoïne mg.	N purique mg.	N créatinine mg.	N créatine mg.	N indéterminé mg.
						DINITRONAPHTOL.								
15	Prépériode	6	197	180	27	35,9	16,7	3,6	2,8	2,6	0,56	2,2	0,1	7,4
	Période à dinitro (20 mg. par kg./ 24 h.).....	6	180	167	33	35,4	16,6	3,0	3,3	2,4	0,51	2,2	1,2	6,2
	Postpériode	6	167	150	21	30,3	13,2	3,3	2,0	2,5	0,53	2,2	0	6,6
16	Prépériode	6	188	175	27	35,7	16,9	3,1	3,3	2,9	0,46	2,3	0	6,8
	Période à dinitro (22 mg. par kg./ 24 h.).....	6	175	152	20	37,0	19,6	2,9	3,1	1,3	0,46	2,3	1,3	6,1
	Postpériode	6	152	142	17	33,6	18,6	2,7	2,0	2,3	0,30	2,2	0	5,5
						DINITROCYCLOHEXYLPHÉNOL.								
17	Prépériode	6	220	205	30	55,2	28,8	3,9	8,1	3,6	0,58	2,5	0,2	7,5
	Période à dinitro 24 h.)..... (15 mg. par kg./	6	205	187	34	41,2	18,1	3,3	7,2	2,0	0,53	2,4	1,2	6,5
	Postpériode	6	187	170	22	39,1	19,4	2,6	5,4	2,4	0,42	2,2	0,03	6,7
18	Prépériode	6	207	192	29	44,8	21,6	4,0	5,7	3,6	0,67	2,5	0,1	6,6
	Période à dinitro (15 mg. par kg./ 24 h.).....	6	192	180	30	39,5	17,1	2,7	6,9	3,1	0,70	2,3	1,6	5,1
	Postpériode	6	180	160	24	31,1	13,3	2,4	3,8	1,8	0,60	2,2	0	7,0

tance, nous avons précisément deux indices dans le quasi-maintien de son homéothermie et de son poids. Que le rat triomphe des assauts des phénols nitrés contre le cours normal de son métabolisme énergétique, loin d'être un obstacle, fait de lui une espèce de choix pour l'étude que nous entreprenons. Dans de telles conditions, il sera en effet aisé de mettre en évidence l'influence spécifique des phénols nitrés sur le métabolisme azoté sans attribuer les modifications susceptibles de se produire à des causes secondaires telles que précisément l'accroissement des combustions intracellulaires.

Ajoutons, enfin, qu'aucun des phénols nitrés ne modifie la grandeur du volume urinaire (Tableaux II, III et IV).

Assez fréquemment (Rats 1, 2, 3 et 8 pour le dinitrophénol ; 11, 12 et 13 pour le dinitrocyclopentylphénol) la postpériode manque ; l'état des animaux était jugé trop déficient pour que soient poursuivis les essais : c'est donc bien la preuve que les doses administrées, mêmes faibles, ont toujours été actives.

§ 3. — Discussion des résultats.

1° Grandeur de la dépense azotée totale.

Remarquable est l'indifférence de la dépense azotée globale à l'intervention des phénols nitrés. C'est ainsi que le dinitrophénol n'entraîne qu'un très médiocre accroissement d'usure oscillant entre 10 et 14 p. 100 seulement (Rats 4, 5, 6, 7 ; Tableau V). Pour faible que soit cette hausse, elle n'en est pas davantage proportionnelle à la dose. Que cette dernière soit moyenne — 15 mg./kg. 24 h. (Rat 4, Tableau V) ou déjà toxique — 35 mg./kg. 24 h. — (Rat 7, Tableau V) l'effet produit est de même ampleur. Seule, une quantité mortelle de 46 mg./kg. 24 h. — l'animal ne résiste, en effet, qu'un jour — parvient à forcer cette tenace insensibilité de la dépense azotée totale en l'exagérant de 123 p. 100 (Rat 8, Tableau V). De faibles doses — 4 mg.,6/kg. 24 h. (Rat 1 Tableau V) et 7 mg.,5/kg. 24 h. (Rat 3, Tableau V) — paraissent, en revanche, dotées de la capacité de réduire, mais toujours médiocrement, cette même dépense.

De cette absence de toute action systématique et profonde sur le cours de l'excrétion azotée totale, les trois autres dérivés apportent de nouvelles illustrations.

Bien légère hausse, de 7 p. 100 seulement, de l'usure globale pour des doses déjà fortes pourtant — 20 et 22 mg./kg. 24 h. — de dinitronaphtol (Rat 15 et 16, Tableau V).

TABLEAU V. — La répartition des représentants urinaires de la dépense azotée dans l'intoxication par les phénols dinitrés.

Nature des périodes	Dépense azotée endogène totale	Métabolisme protéique (N urée + N aminé + N de NH_3)	Métabolisme purique (N allantoïne + N des corps puriques)	Métabolisme des corps créatiniques		N indéterminé
				N créatinine	N créatine	
I. — Dinitrophénol.						
Rat 1 (4 mg.,6 par kg./24 h.).						
Prépériode	49,6	—	7,52	3,5	0,3	—
Période à dinitro...	47,8	—	7,71	3,2	1,2	—
Différence	— 1,8	—	+ 0,19	— 0,3	+ 0,9	—
Différence en p. 100	— 3,6	—	+ 2,5	— 8,5	+ 300	—
Rat 2 (5 mg. par kg./24 h.).						
Prépériode	42,1	22,7	7,02	32	0,15	9,0
Période à dinitro...	42,9	24,4	7,77	3,2	0,70	6,8
Différence	+ 0,8	+ 1,7	+ 0,75	0	+ 0,65	— 2,2
Différence en p. 100	+ 1,9	+ 7,4	+10,6	0	+ 366	—24,4
Rat 3 (7 mg.,5 par kg./24 h.).						
Prépériode	61,8	—	10,37	3,5	0,38	—
Période à dinitro...	53,5	—	9,0	3,7	1,40	—
Différence	— 8,3	—	— 1,37	+ 0,2	+ 1,02	—
Différence en p. 100	— 13,4	—	—13,2	+ 5,6	+ 268	—
Rat 4 (15 mg.,6 par kg./24 h.).						
Prépériode	42,8	25,1	3,90	3,2	0,15	10,5
Postpériode	41,8	26,2	4,7	3,1	0	7,8
Moyenne des pré et postpériodes	42,3	25,6	4,3	3,15	0,07	9,1
Période à dinitro...	47,1	30,1	5,65	2,9	1,8	5,7
Différence	+ 5,8	+ 4,5	+ 1,35	— 0,25	+ 1,73	— 3,4
Différence en p. 100	+ 13,2	+ 17,5	+31,3	— 7,9	+ 24,71	—37,3
Rat 5 (16 mg. par kg.24 h.).						
Prépériode	37,7	20,8	7,17	3,1	0	6,7
Postpériode	50,9	37,6	7,21	2,8	0,47	2,9
Moyenne des pré et postpériodes	44,3	29,2	7,19	2,95	0,23	4,8
Période à dinitro...	49,0	31,7	6,31	3,1	2,0	6,1
Différence	+ 4,7	+ 2,5	— 0,88	+ 0,15	+ 1,77	+ 1,3
Différence en p. 100	+ 10,6	+ 8,5	—12,2	+ 5,0	+ 769	+27,0
Rat 6 (22 mg.,8 par kg./24 h.).						
Prépériode	42,2	28,4	2,51	2,4	0,1	8,8
Postpériode	37,0	—	3,18	2,2	0	—
Moyenne des pré et postpériodes	39,6	—	2,84	2,3	0,05	—
Période à dinitro...	43,4	28,0	5,63	2,2	1,9	5,7
Différence	+ 3,8	— 0,4	+ 2,79	— 0,1	+ 1,85	— 3,1
Différence en p. 100	+ 9,5	— 1,4	+98,2	— 4,3	+3700	—35,2
Rat 7 (35 mg. par kg.24 h.).						
Prépériode	36,0	21,9	5,3	2,5	0,1	6,2
Postpériode	35,0	22,2	4,5	2,3	0,1	5,9
Moyenne des pré et postpériodes	35,5	22,0	4,9	2,4	0,1	6,0
Période à dinitro...	40,5	23,4	4,84	2,4	2,0	7,9
Différence	+ 5,0	+ 1,4	— 0,06	0	+ 1,9	+ 1,9
Différence en p. 100	+ 14,0	+ 6,3	— 1,2	0	+1900	+31,6

TABLEAU V (*suite*).

Nature des périodes	Dépense azotée endogène totale	Métabolisme protéique (N urée + N aminé + N de NH_3)	Métabolisme purique (N allantoïne + N des corps puriques)	Métabolisme des corps créatiniques		N indéterminé
				N créatinine	N créatine	
			DINITROPHÉNOL.			
			Rat 8 (46 mg. par kg./24h.).			
Prépériode	46,7	29,2(2)	3,3(2)	2,5	0,1	—
Période à dinitro...	104,5	75,7(1)	3,0(2)	2,3	3,9	—
Différence	+ 57,8	+ 46,5	— 0,3	— 0,2	+ 3,8	—
Différence en p. 100	+123,7	+159,2	— 9,9	— 8,0	+3800	—
			II. — DINITROCYCLOPENTYLPHÉNOL.			
			Rat 9 (2 mg.,9 par kg./24 h.).			
Prépériode	53,1	37,4	7,77	2,8	0,43	4,7
Postpériode	44,2	21,3	9,25	2,4	0,40	10,8
Moyenne des pré et postpériodes	48,6	29,3	8,51	2,6	0,41	7,7
Période à dinitro...	46,1	29,3	8,72	3,1	0,64	4,4
Différence	— 2,6	0	+ 0,21	+ 0,5	+ 0,23	— 3,3
Différence en p. 100	— 5,3	0	+ 2,4	+19,2	+ 57,5	—42,8
			Rat 10 (2 mg.,9 par kg./24 h.).			
Prépériode	47,0	33,6	—	3,0	0,33	—
Postpériode	45,1	20,7	7,95	2,3	0,74	—
Moyenne des pré et postpériodes	46,0	27,1	—	2,75	0,53	—
Période à dinitro...	44,4	28,3	8,94	3,0	0,52	—
Différence	— 1,6	+ 1,2	+ 0,99	+ 0,25	— 0,01	—
Différence en p. 100	— 3,4	+ 4,4	+12,4	+ 9,0	— 1,8	—
			Rat 11 (6 mg.,4 par kg./24 h.).			
Prépériode	45,1	24,2(1)	6,41	3,3	0,4	—
Période à dinitro...	50,6	31,6(1)	5,30	2,8	1,4	—
Différence	+ 5,5	+ 7,4	— 1,11	— 0,5	+ 1,0	—
Différence en p. 100	+ 12,1	+ 30,6	—17,4	—15,1	+ 250	—
			Rat 12 (6 mg.,4 par kg./24 h.).			
Prépériode	57,6	—	7,5	3,7	0,36	—
Période à dinitro...	47,6	—	8,5	3,2	1,90	—
Différence	— 10,0	—	+ 1,0	— 0,5	+ 1,54	—
Différence en p. 100	— 17,3	—	+13,4	—13,5	+ 427	—
			Rat 13 (10 mg. par kg./24 h.).			
Prépériode	60,1	35,7(1)	8,4	3,8	0,3	—
Période à dinitro...	49,2	26,0(1)	8,0	3,8	1,0	—
Différence	— 10,9	— 9,7	— 0,4	0	+ 0,7	—
Différence en p. 100	— 18,1	— 27,1	— 4,7	0	+ 233	—
			Rat 14 (15 mg. par kg./24 h.).			
Prépériode	42,0	28,3	4,02	2,4	0,1	—
Postpériode	32,7	21,0	2,6(2)	2,2	0	—
Moyenne des pré et postpériodes	37,3	24,6	3,31	2,3	0,05	—
Période à dinitro...	39,5	26,1	2,94	2,3	1,4	—
Différence	+ 2,2	+ 1,5	— 0,37	0	+ 1,35	—
Différence en p. 100	+ 5,8	+ 6,0	—11,1	0	+2700	—

Notes communes au Dinitrophénol et au dinitrocyclopentylphénol.

(1) N aminé manque.

(2) Il s'agit seulement de l'allantoïne.

TABLEAU V (*suite*).

Nature des périodes	Dépense azotée endogène totale	Métabolisme protéique (N urée + N aminé + N de NH_3)	Métabolisme purique (N allantoïne + N des corps puriques)	Métabolisme des corps créatiniques		N indéterminé
				N créatinine	N créatine	
III. — Dinitronaphtol.						
Rat 15 (20 mg. par kg./24 h.).						
Prépériode	35,9	23,1	3,16	2,2	0,1	7,4
Postpériode	30,3	18,8	3,03	2,2	0	6,6
Moyenne des pré et postpériodes	33,1	20,9	3,09	2,2	0,05	7,0
Période à dinitro...	35,4	22,9	2,91	2,2	1,2	6,2
Différence	+ 2,3	+ 2,9	— 0,18	0	+ 1,15	— 0,8
Différence en p. 100	+ 6,9	+ 12,6	— 5,8	0	+2300	—11,4
Rat 16 (22 mg. par kg./24 h.).						
Prépériode	35,7	23,3	3,36	2,3	0	6,8
Postpériode	33,6	23,3	2,60	2,2	0	5,5
Moyenne des pré et postpériodes	34,6	23,3	2,98	2,25	0	6,1
Période à dinitro...	37,0	25,6	1,76	2,3	1,3	6,1
Différence	+ 2,4	+ 2,3	— 1,22	+ 0,05	+ 1,3	0
Différence en p. 100	+ 6,9	+ 10,0	—40,9	+ 2,2		0
IV. — Dinitrocyclohexylphénol.						
Rat 17 (15 mg. par kg./24 h.).						
Prépériode	55,2	40,8	4,18	2,5	0,2	7,5
Postpériode	39,1	27,4	2,82	2,2	0,03	6,7
Moyenne des pré et postpériodes	47,1	34,1	3,50	2,35	0,11	7,2
Période à dinitro...	41,2	28,6	2,53	2,4	1,2	6,5
Différence	— 5,9	— 5,5	— 0,97	+ 0,05	+ 1,09	— 0,7
Différence en p. 100	— 12,5	— 16,1	—27,7	+ 2,1	+3633	— 9,7
Rat 18 (15 mg. par kg./24 h.).						
Prépériode	44,8	31,3	4,27	2,5	0,1	6,6
Postpériode	31,1	19,5	2,40	2,2	0	7,0
Moyenne des pré et Postpériode	37,9	25,4	3,33	2,35	0,05	6,8
Période à dinitro...	39,5	24,7	3,80	2,3	1,6	5,1
Différence	+ 1,6	— 0,7	+ 0,47	— 0,05	+ 1,55	— 1,7
Différence en p. 100	+ 4,2	— 2,7	+14,1	— 2,1	+3100	—25,0

Même influence indécise du dinitrocyclohexylphénol : des quantités égales et déjà élevées, 15 mg./kg. 24 h., ne provoquent-elles point, en effet, l'une l'épargne (Rat 17, Tableau V), l'autre l'accroissement de la dépense azotée ?

L'utilisation du dinitrocyclopentylphénol conduit à des résul-

tats tout aussi incohérents. De faibles comme de fortes doses peuvent tour à tour inverser l'allure de l'excrétion azotée globale, sans que jamais l'intervention ne soit quantitativement marquante. Et l'on ne peut songer à imputer une telle inertie à une administration trop prudente de la substance. Les doses de 15 mg./kg. 24 h. sont submortelles. Effectivement, des rats recevant 19 à 20 mg./kg. 24 h. succombent en 3 heures (Tableau III).

Au total donc, administrés à des animaux privés d'azote et dont la nourriture ternaire assure largement la couverture de la dépense énergétique, les quatre phénols nitrés, en faible comme en forte dose, sont incapables de modifier intensément et dans un sens défini et constant le cours de la dépense azotée. Or, s'il est vrai que cette dernière est à tout instant conditionnée par la grandeur de la dépense énergétique, la fixité relative de l'excrétion azotée globale est parfaitement normale. Elle s'explique, en effet, par cette remarquable résistance des rats à l'accroissement de la dépense énergétique sous l'influence des phénols nitrés, résistance qu'illustre bien, tant la faible réactivité thermique de ces animaux que leur médiocre amaigrissement.

2° Le métabolisme protidique.

a) *Grandeur ; part dans la dépense totale.* — Dans l'ensemble, à toute modification suffisamment marquée de la dépense azotée totale correspondent des variations de même sens du métabolisme protidique.

Le plus généralement aussi, la comparaison des valeurs en pour cent de ces deux grandeurs dégage la supériorité marquée de la seconde sur la première. En voici quelques exemples : pour ce qui est du dinitrophénol, à une hausse médiocre de la D.A.E.S. totale — + 13 p. 100 — en correspond une de 17 p. 100 de l'indice de dégradation protidique (Rat 4, Tableau V). L'ampleur de ce dernier s'accroît-il de + 159 p. 100, c'est que l'excrétion azotée globale dépassait, elle aussi, son niveau normal de + 123 p. 100 (Rat 8, Tableau V).

Le dinitronaphtol, souvenons-nous en, n'élevait que bien légèrement — de 7 p. 100 — la dépense azotée et, de même, la somme $N.NH_3$ + $N.NH_2$ + N. urée ne témoigne que d'un faible accroissement oscillant autour de 10 p. 100 (Rats 15 et 16, Tableau V).

Les contradictions relevées dans le comportement du métabolisme protidique sous l'effet du dinitrocyclopentylphénol sont ri-

goureusement calquées sur celles précédemment signalées visant la D.A.E.S. totale :

Rats n°	Différence en p. 100 par rapport aux périodes témoins	
	D.A.E.S.	Métabolisme protidique
11	+ 12,1	+ 30,6
13	— 18,1	— 27,1

Enfin, une chute de 16 p. 100 du métabolisme protidique va de pair avec celle légèrement inférieure — 12 p. 100 — imprimée par le dinitrocyclohexylphénol à l'excrétion azotée totale (Rat 17, Tableau V).

Si, en revanche, les modifications de cette dernière sont trop faibles, le synchronisme de ses valeurs et de celles du métabolisme protidique s'annule. A une diminution de la D.A.E.S. totale de 5 ou 3 p. 100 s'oppose, soit une invariabilité (Rat 9, Tableau V), soit une hausse légère de la dégradation protidique (Rat 10, Tableau V). Inversement, (Rat 18, Tableau V) cette grandeur peut s'abaisser légèrement, à — 2,7 p. 100, alors que s'élève faiblement à + 4,2 p. 100 la D.A.E.S. totale.

Plus nettement encore que la comparaison des valeurs en pour cent, celle des valeurs absolues nous révèle la part considérable que prend le métabolisme protidique à la grandeur du métabolisme global. C'est ce dont témoignent les chiffres ci-dessous :

Rats n°	Substance administrée	Différence en valeur absolue par rapport aux périodes témoins	
		D.A.E.S.	Métabolisme protidique
4	Dinitrophénol.....	+ 5,8	+ 4,5
8	Dinitrophénol.....	+ 57,8	+ 46,5
16	Dinitronaphtol.....	+ 2,4	+ 2,3
17	Dinitrocyclohexylphénol.	— 5,9	— 5,5
13	Dinitrocyclopentylphénol	— 10,9	— 9,7
11	Dinitrocyclopentylphénol	+ 5,5	+ 7,4

Tous ces faits n'offrent rien que de très banal. La fragilité des protéines qui, toujours, réagissent activement à toute intervention étrangère est, en effet, bien connue. Les phénols nitrés ne dévoilent donc, ce faisant, aucune spécificité d'action.

b) *Créatine.* — La créatinurie que provoquent les phénols nitrés est toujours considérable. N'est-elle point, en effet, multipliée par 3, 4 et 5 dans les cas où leur intervention est la moins marquée (cas des Rats 1, 2 et 3 avec le dinitrophénol ; 11, 12 et 13 ; avec le dinitrocyclopentylphénol (Tableau V). Le plus souvent,

l'ampleur des écarts est vraiment prodigieuse. Le tableau suivant en donne de saisissants exemples :

Rats n°	Substance administrée	N créatine		
		Moyenne des pré et post-périodes (mg.)	Période fondamentale (mg.)	Multiplication de la créatinurie par :
—	—	—	—	—
4	Dinitrophénol.....	0,07	1,8	25
6	Dinitrophénol.....	0,05	1,9	38
15	Dinitronaphtol.....	0,05	1,2	24
18	Dinitrocyclohexylphénol..	0,05	1,6	32
14	Dinitrocyclopentylphénol.	0,05	1,4	28

Sans doute, la créatinurie s'intensifie quand s'accroît la dépense azotée, ceci étant particulièrement net avec le dinitrophénol : à une exagération progressive de cette dernière de + 1,9, + 10,6 et + 123 p. 100, correspond une hausse régulière elle aussi, du rejet de créatine de + 366, + 769 et enfin + 3800 p. 100 (Rats 2, 5 et 8 ; Tableau V). Mais ce n'est là qu'une preuve supplémentaire du lien étroit entre le taux de la créatinurie et la grandeur du métabolisme protidique lequel, on l'a vu, assume presque à lui seul l'accroissement de la dépense azotée totale.

Pourtant, fait moins banal que le précédent, les phénols nitrés sont susceptibles d'exalter la créatinurie tandis que restent nulles, insignifiantes ou très médiocres les modifications de l'excrétion azotée globale. Cette dernière se hausse-t-elle à peine de 1,9 p. 100 (Rats 2), 42 p. 100 (Rat 18), 5,8 p. 100 (Rat 14) et enfin 7 p. 100 (Rat 16) par rapport aux périodes témoins, la créatinurie n'en est pas moins respectivement multipliée par 5, 32, 28 et 24 (Tableau V). Si donc sa grandeur dépend de l'intensité d'usure de l'organisme, son existence même en est dans une très large mesure indépendante.

Ce surplus anormal de créatine ne serait-il point imputable à une perturbation dans les opérations habituelles qui président à la transformation de créatine en créatinine ? Nullement : le tableau suivant montre clairement qu'aucune altération concomitante de cette dernière n'accompagne celle de la créatine :

Rats n°	Substance administrée	Période fondamentale. Différence en valeur absolue par rapport aux périodes témoins de la :	
		créatine	créatinine
—	—	—	—
6	Dinitrophénol	+ 1,85	— 0,1
15	Dinitronaphtol	+ 1,15	0
14	Dinitrocyclopentylphénol..	+ 1,35	0
18	Dinitrocyclohexylphénol...	+ 1,55	— 0,05

Et l'on ne saurait point davantage évoquer un simple retard de cette transformation, puisque, infime ou nulle dans la prépériode, la créatine le redevient dans la postpériode, tandis que demeure immuable la créatinine.

A une nouvelle preuve de la remarquable fixité de ce corps s'ajoute donc celle de la réalité d'une production anormale de créatine sous l'effet des phénols nitrés. Un témoignage nous est ainsi apporté de l'extrême délicatesse du mécanisme aiguillant certaines matières azotées tantôt vers la créatine urinaire, tantôt vers d'autres formes excrémentitielles. En effet, tandis que les phénols nitrés se révélaient impuissants à ébranler l'équilibre thermique du rat, à exagérer tant sa dépense azotée globale que son catabolisme protidique, il leur a été aisé de dérégler ce mécanisme.

Ainsi donc, fragilité des processus gouvernant la créatinurie, dissociation entre les causes de sa grandeur d'une part, liée à celle du métabolisme protidique, et celles de son origine même de l'autre, rapportée à une déviation de ce même métabolisme, telles sont les notions que met en lumière l'usage des phénols nitrés. Pour séduisantes qu'elles soient, elles n'en sont pas moins déjà connues. L'initiative de leur découverte revient, en effet, aux études antérieures de Terroine E. F. et ses collaborateurs. L'action des phénols nitrés sur la créatine ne fait que confirmer celle de la phlorhizine [41], de l'adrénaline [5] ou de la thyroxine [42].

L'identité de réponse de la créatinurie à l'intervention de cette dernière hormone comme à celle des phénols nitrés repose le problème de leurs rapports, précédemment discuté : les phénols nitrés agissent-ils en toute indépendance ou seulement indirectement par une stimulation de la thyroxine ? La hausse considérable de la créatinurie, sans contre-partie obligée de la part du catabolisme protidique, rend parfaitement vraisemblable une conception ajoutant à une action banale des phénols nitrés sur la totalité des tissus une surexcitation particulière de l'activité de la thyroïde. Il est à remarquer, en effet, que jusqu'à présent, toute montée importante de la créatinurie paraît tributaire de l'hyperthyroïdisme : c'est ainsi que la créatinurie de thermogenèse disparaît après thyroïdectomie (Bodansky et Duff [4]).

c) *Caractères : répartition des excréta.* — Pas plus qu'ils ne modifient intensément la grandeur de la dépense azotée globale ou celle du métabolisme protidique, les phénols nitrés n'influencent l'aptitude de l'organisme à l'uréogénèse. Rien d'étonnant à ceci, étant donné le lien étroit qui unit l'intensité des processus

TABLEAU VI.

Nature des périodes	Coefficients d' oxydation protidique	Coefficients d' oxydation purique	Coefficients d' ammoniurie
I. — Dinitrophénol.			
Rat 1 (4 mg.,6 par kg./24 h.).			
Prépériode.....	—	89	—
Période à dinitro.	—	88	—
Différence.....	—	— 1	—
Rat 2 (5 mg. par kg./24 h.).			
Prépériode.....	69	88	13
Période à dinitro.	70	90	14
Différence	+ 1	+ 2	+ 1
Rat 3 (7 mg.,5 par kg./24 h.).			
Prépériode.....	—	90	—
Période à dinitro.	—	87	—
Différence.....	—	— 3	—
Rat 4 (15 mg.,6 par kg./24 h.).			
Prépériode.....	65	76	11
Postpériode.....	80	80	8
Moyenne des pré et postpériodes.	72	78	9
Période à dinitro.	68	85	15
Différence.....	— 4	+ 7	+ 6
Rat 5 (16 mg. par kg./24 h.).			
Prépériode.....	58	87	13
Postpériode.....	78	91	6
Moyenne des pré et postpériodes.	68	89	9
Période à dinitro.	69	87	13
Différence.....	+ 1	— 2	+ 4
Rat 6 (22 mg.,8 par kg./24 h.).			
Prépériode.....	66	79	14
Postpériode.....	—	84	—
Moyenne des pré et postpériodes.	—	81	—
Période à dinitro.	66	88	18
Différence.....	0	+ 7	+ 4
Rat 7 (35 mg. par kg./24 h.).			
Prépériode.....	68	88	10
Postpériode.....	70	77	12
Moyenne des pré et postpériodes.	69	82	11
Période à dinitro.	59	82	21
Différence.....	−10	0	+10
Rat 8 (46 mg. par kg./24 h.).			
Prépériode.....	82 (1)	—	18 (1)
Période à dinitro.	85 (1)	—	15 (1)
Différence.....	+ 3	—	— 3
II. — Dinitronaphtol.			
Rat 15 (20 mg. par kg./24 h.).			
Prépériode.....	70	82	11
Postpériode.....	71	82	10
Moyenne des pré et postpériodes.	70	82	10
Période à dinitro.	72	82	14
Différence.....	+ 2	0	+ 4
Rat 16 (22 mg. par kg./24 h.).			
Prépériode.....	72	86	14
Postpériode.....	79	88	8
Moyenne des pré et postpériodes.	75	87	11
Période à dinitro.	76	73	12
Différence.....	+1	−14	+ 1

(1) Les coefficients sont trop élevés ; N aminé non dosé n'ayant point figuré dans le calcul.

TABLEAU VI (*suite*).

Nature des périodes	Coefficients d' oxydation protidique	Coefficients d' oxydation purique	Coefficients d' ammoniurie	Nature des périodes	Coefficients d' oxydation protidique	Coefficients d' oxydation purique	Coefficients d' ammoniurie
III. — Dinitrocyclopentylphénol.							
Rat 9 (2 mg.,9 par kg./24 h.)				*Rat 10* (2 mg.,9 par kg./24 h.).			
Prépériode.....	80	90	9	Prépériode.....	76	—	11
Postpériode.....	71	92	14	Postpériode.....	71	91	16
Moyenne des pré et postpériodes.	75	91	11	Moyenne des pré et postpériodes.	73	—	13
Période à dinitro.	72	90	16	Période à dinitro.	71	88	16
Différence.....	— 3	— 1	+ 5	Différence.....	— 2	— 3	+ 3
Rat 11 (6 mg.,4 par kg./24 h.).				*Rat 12* (6 mg.,4 par kg./24 h.).			
Prépériode.....	—	85	—	Prépériode.....	—	86	—
Période à dinitro.	—	84	—	Période à dinitro.	—	88	—
Différence.....	—	— 1	—	Différence.....	—	+ 2	—
Rat 13 (10 mg. par kg./24 h.).				*Rat 14* (15 mg. par kg./24 h.).			
Prépériode.....	—	85	—	Prépériode.....	68	—	15
Période à dinitro.	—	86	—	Postpériode.....	61	89	22
Différence.....	—	+ 1	—	Moyenne des pré et postpériodes.	64	—	18
				Période à dinitro.	63	85	24
				Différence.....	— 1	— 4	+ 6
IV. — Dinitrocyclohexylphénol.							
Rat 17 (15 mg. par kg./24 h.).				*Rat 18* (15 mg. par kg./24 h.).			
Prépériode.....	70	86	19	Prépériode.....	69	84	18
Postpériode.....	70	85	19	Postpériode.....	68	75	19
Moyenne des pré et postpériodes.	70	85	19	Moyenne des pré et postpériodes.	68	79	18
Période à dinitro.	63	79	25	Période à dinitro.	64	81	25
Différence.....	— 7	— 6	+ 6	Différence.....	— 4	+ 2	+ 7

oxydatifs à l'abondance des matériaux à dégrader. Celle-ci étant à peine changée sous l'effet des phénols nitrés, les valeurs du coefficient d'oxydation protidique demeurent voisines de celles des périodes de comparaison. Il est étrange, toutefois, qu'à une

hausse considérable de 159 p. 100 du catabolisme protidique (Rat 8) ne corresponde qu'une élévation infime du coefficient d'oxydation protidique, de 82 à 85 (Tableau VI) — soit, en valeur absolue, une augmentation de + 3, voisine de celle que provoque le dinitronaphtol — tandis que la dégradation protidique est, dans ce dernier cas, incomparablement plus faible, soit de 11 p. 100 environ (Rats 15 et 16, Tableau VI).

Les faibles variations du coefficient d'oxydation protidique s'accompagnent tout naturellement de celles également légères de l'indice d'ammoniurie.

Bien insignifiante, en définitive, apparaît jusqu'à présent l'action des phénols nitrés sur le métabolisme azoté et tout particulièrement sur la fraction protidique de ce métabolisme.

Le pouvoir qu'ont ces substances de s'attaquer aux glucides et aux lipides ne s'étend point aux protides. Toute spécificité d'action des phénols nitrés à l'égard du catabolisme protidique leur est bien refusée puisque, pas plus que la grandeur, ils n'en peuvent modifier le caractère.

Production anormale de créatine, et cela dans de considérables proportions, telle est la seule influence marquante de ces substances. Influence intéressante néanmoins puisqu'elle constitue un argument de poids en faveur d'une sensibilitée marquée de la thyroïde à l'égard des phénols nitrés.

Ainsi donc, alors que la dépense énergétique n'est que peu touchée — qu'il nous souvienne de l'inconstante et faible augmentation de température qu'affichent les rats —, alors que pourtant les doses de phénols nitrés sont certainement suffisantes, puisque souvent submortelles, le métabolisme protidique n'est point profondément altéré. C'est bien là une preuve nouvelle que ses variations sont essentiellement gouvernées par celles de la dépense énergétique.

Pour ceux, enfin, qui font des phénols nitrés, tout comme les colorants d'oxydo-réduction, des accepteurs d'hydrogène, la présente étude offre un sérieux obstacle. Pourquoi, s'il en était bien ainsi, n'assisterions-nous pas, comme lors de l'emploi de toute une gamme de colorants, à une hausse tant de l'usure protéique que de l'aptitude à l'uréogénèse ? Hausse qu'explique, nous l'avons vu précédemment, l'intervention d'accepteurs d'hydrogène dans les processus enzymatiques de désamination. Pourquoi, de plus, les colorants ne font-ils qu'accroître le taux de la créatinurie sans gouverner la genèse de celle-ci, comme le peuvent les phénols nitrés ? Il faudrait alors, pour comprendre ces différences, admettre que les valeurs du potentiel d'oxydo-réduction des

phénols nitrés ne s'harmonisent point avec celles exigées pour la bonne marche des opérations enzymatiques qui président au métabolisme azoté.

3° Le métabolisme purique.

On sait la grande indépendance qui règne entre les différents métabolismes qu'englobe la dépense azotée totale. Ne peut-on, dans le cas présent, espérer illustrer cette notion d'un nouvel exemple ? A l'indifférence du métabolisme protidique, sous l'action des phénols nitrés, ne peut-on opposer une influence spécifique de ces substances sur le métabolisme purique ? C'est ce que nous allons examiner.

a) *Grandeur.* — En réalité, les variations que subit l'ensemble des déchets puriques sont parfaitement incohérentes, sans aucun rapport ni avec la grandeur du métabolisme azoté global, ni avec celle de la dose de substance administrée.

Tandis que, en effet, 22 mg./kg. 24 h. de dinitrophénol élèvent la dépense azotée totale de 9,5 p. 100, le catabolisme protidique s'accroît de 98,2 p. 100 (Rat 6, Tableau V). En revanche, il s'abaisse de 9,9 p. 100 quand 46 mg./kg. 24 h. accroissent de 123,7 p. 100 l'usure générale de l'organisme (Rat 8, Tableau V).

Pareillement, le dinitrocyclopentylphénol et le dinitrocyclohexylphénol ne fournissent qu'observations contradictoires.

Seul, le dinitronaphtol accuserait une baisse constante du catabolisme purique, baisse sans relation aucune, du reste, avec la grandeur de la dépense azotée globale (Rats 15 et 16, Tableau V).

b) *Caractères : répartition des excreta.* — Variations insignifiantes et, au surplus, souvent contradictoires, telles sont celles du coefficient d'oxydation purique dont l'examen du Tableau VI nous apporte de multiples exemples.

Ainsi donc, les phénols nitrés sont tout aussi impuissants à modifier le cours et l'allure du métabolisme purique, qu'ils l'étaient à influencer ceux du métabolisme protidique.

4° Créatinine.

Infimes en valeur absolue et souvent de sens contraire sont les écarts que présentent les valeurs d'excrétion de la créatinine. C'est là un exemple de plus de cette extraordinaire inaltérabilité de la production de créatinine urinaire. Son indépendance de la créatinurie est particulièrement nette, dans le cas présent, puis-

que, comme nous l'avons signalé, cette dernière est, précisément, anormalement élevée.

Conclusions.

1. Pour de faibles comme pour de fortes doses des quatre phénols nitrés étudiés — 2-4 Dinitrophénol, 2-4 Dinitronaphtol, 2-4 Dinitrocyclohexylphénol, 2-4 Dinitrocyclopentylphénol — les rats se montrent remarquablement résistants à toutes leurs tentatives de troubler l'équilibre énergétique : hausse faible et inconstante de température ainsi qu'absence d'amaigrissement exagéré sont deux indices incontestables de cette résistance.

Grâce à ces conditions d'étude particulièrement favorables, on peut dissocier l'action classique des phénols nitrés sur les combustions d'une intervention éventuelle directe sur le métabolisme azoté.

2. Agissant identiquement, les quatre phénols nitrés ne modifient que légèrement et souvent en sens contraire la grandeur de la dépense azotée totale, les doses administrées étant néanmoins plus que suffisantes pour mettre en évidence une spécificité d'action si les phénols nitrés en étaient dotés.

3. Les variations de la grandeur du catabolisme protidique, conditionnées par celles de la D.A.E.S., sont donc également légères et incohérentes.

La même remarque s'applique en ce qui concerne le coefficient d'oxydation protidique.

La seule influence nette dont témoignent les phénols nitrés porte sur la genèse de la créatine. Il y a, en effet, production anormalement élevée de créatine urinaire. Phénomène maintes fois observé et qui, au surplus, n'est dû peut-être, dans le cas présent, qu'à une intervention de la thyroxine.

4. Le métabolisme purique, tant quantitativement que qualitativement, n'est point touché par les phénols nitrés.

5. La créatinine reste intangible.

6. La grandeur de la dépense azotée est bien conditionnée par celle de la dépense énergétique. Dans le cas présent où cette dernière ne varie pas ou peu, la première demeure également invariable.

Si les phénols nitrés exagèrent la consommation des glucides et des lipides, en revanche, ils ne portent point spécifiquement leur action sur les constituants cellulaires azotés, protides ou substances puriques. Ceux-ci ne sont atteints que secondaire-

ment quand l'accroissement de la dépense énergétique exagère le fonctionnement, donc l'usure de l'organisme.

7. Le comportement différent des colorants d'oxydo-réduction et des phénols nitrés à l'égard du métabolisme azoté est un obstacle sérieux pour ceux qui expliquent l'intensification prodigieuse des combustions produites par les seconds par leur intervention dans ces processus en tant qu'accepteurs d'hydrogène, comme le font les premiers.

8. La provocation d'une créatinurie considérable que n'accompagne pas nécessairement une hausse du catabolisme protidique, apporte un argument de poids en faveur de la conception qui met au compte des phénols nitrés la propriété de renforcer l'activité thyroïdienne.

BIBLIOGRAPHIE.

1. Alwall (N.). — Uber die Wirkung der Dinitrophenol auf die tierischen Oxydationsprozesse. Nebst einem Sonderkapitel über die Einwirkung der CH auf die Gewebsoxydation in vitro, ein Beitrag zur Methodik der Mikrospirometer und Methylenblauversuch. *Skand. Arch. Physiol.*, 1935, **72** (supplément, 1-117.)
2. Alwall (N.) und Schiff-Pfeiffer (I.). — Ueber den Synergismus Dinitrophenol-Thyroxin und Methylenblau-Thyroxin am künstlich durchströmten isolierten Hundbein. *Naunyn-Schmiedberg Arch.*, 1937, **184**, 296-304 (d'après *Ber. ges. Physiol*, **99**, 514).
3. Alwall (N.) und Sixten (S.). — Ueber den Einfluss von Urethan auf die Stoffwechsel von Thyroxin und Dinitrophenol. *Acta. med. Scand.*, 1939, **101**, 290-297.
4. Bodansky (M.) and Duff (V. B.). — Nitrogen and creatine metabolism in relation to environmental temperature and thyroid function. *J. of biol. Chem.*, 1936, **114**, Proc. XIII ; *Endocrinology*, 1936, **20**, 822-830.
5. Buchy (M. T.). — Les agents régulateurs du métabolisme azoté. I. L'adrénaline. *Arch. internat. physiol.*, 1937, **44**, 139-173.
6. Cahane (M.). — Influence du Dinitrophenol sur le glycogène musculaire et hépatique chez les lapins éthyroïdés et témoins. *J. Physiol. et Path. gen.*, **35**, 941-943 (d'après *Ber. ges. Physiol.*, **105**, 513).
7. Casier (H.). — Phlorhizine et action hypertermisante du D. N. cyclo-penthylphenol. *Arch. int. Pharm.*, 1937, **55**, 141-155.
8. Clifton (E. C.). — On the possibility of preventing assimilation in respiring cells. *Enzymologia*, 1937, **4**, 246-253.
9. Cutting (W. C.) and Tainter (M. L.). — Metabolic actions of dinitrophenol. *J. of Am. Med. Ass.*, 1933, **101**, 2099-2102.
10. Dunlop (D. M.) — The use of 2-4 Dinitrophenol as a metabolic stimulant. *Brit. Med. J.*, 1934, **1**, 524-527.
11. Emmer (V.). — Erfahrungen mit Alphadinitrophenol. *Cas. lek. cesk.*, 1936, 722-725 (d'après *Ber. ges. Physiol.*, **95**, 676).
12. Fürth (O.) und Rapoport (S.). — Ueber den Einfluss des Dinitrophenolfiebers auf den Gewebeiweisszerfall. *B. Z.*, 1934, **272**, 81-87.

13. Gloves (H. A.) and Krahl (M. E.). — Studies on cell metabolism and cell division. I. On the relation between molecular structures, chemical properties and biological activities of the nitrophenols. *J. of. gen. Physiol.*, 1936, **20**, 145-171.
14. Hall (V. E.), Field (J.), Sahyun (M.), Cutting (W. C.) and Tainter L. M.). — Carbohydrate metabolism, respiration and circulation in animals with basal metabolism heigthened by dinitrophenol. *Am. J. of Physiol.*, 1933, **106**, 432-440.
15. Handowsky (H.), Casier (H.) et Schepens (C.). — Nouvelles recherches concernant le mécanisme de la stimulation du métabolisme provoquée par les dinitrodérivés (Dinitrocyclopentylphénol). *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **115**, 1727-1730.
16. Handowsky (H.) et Schepens (C.). — Sur le mécanisme de l'action stimulante des dinitrodérivés sur la respiration cellulaire. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **118**, 369-371.
17. Heymans (C.) et Bouckaert (J. J.). — Action hyperthermisante du dinitro-alphanaphtol chez le chien. *C. R. Soc. Biol.*, 1928, **99**, 636-638.
18. Heymans (C.) et Bouckaert (J. J.). — Hyperthermia by alpha dinitronaphtol. *Acta neerl. Physiol.*, 1932, **2**, 99 (d'après *Ber. Ges. Physiol.*, **70**, 189.
19 Heymans (C.). — Action du bleu de méthylène et du 2-4 dinitro-1-naphtol sodique sur le métabolisme cellulaire. *Acta. neerl. Physiol.*, 1932, **2**, 19-21 (d'après *Ber. Ges. Physiol.*, **67**, 405).
20. Heymans (C.). — The influence of some new nitroderivatives on the cellular metabolism and on the body temperature *J. of Pharm.*, 1934, **51**, 144-145.
21. Hirayosi (Y). — Ueber den Einfluss des α dinitrophenols auf die intermediären Stoffwechselprodukte des Kohlehydrates und Fettes im Blut des Kaninchens. *Mitt. med. Akad. Kioto*, 1938, **24**, 1151-1158 (d'après *Ber. Ges. Physiol.*, **112**, 581).
22. Krahl (E. M.) and Gloves (G. H. A.). — Some effects of dinitrocresol on oxydation and fermentation. *J. of Biol. Chem.*, 1935, **111**, 355-369.
23. Lieben (F.) und Asriel (E.). — Ueber die Ausscheidung von Kreatinkörper im Fieber. *B. Z.*, 1935, **277**, 159-164.
24. Looney and Haskins. — *New-England J. Med.*, 1934, **210**, 1206 (d'après Tainter, Cutting et Hines. *J. of Pharm. and exp. Ther.*, 1935, **55**, 326-353).
25. Magne (H.), Mayer (A.) et Plantefol (L.). — Action pharmacodynamique des phénols nitrés. Un agent augmentant les oxydations cellulaires. Le dinitrophénol 1-2-4 (Thermol). I. Caractères généraux de l'intoxication par le dinitrophénol 1-2-4. *Ann. Physiol.*, 1932, **8**, 1-50.
26. Magne (H.), Mayer (A.) et Plantefol (L.). — Etudes sur l'action du dinitrophénol 1-2-4 (Thermol). II. Quelques retentissements de l'intoxication mortelle par le dinitrophénol 1-2-4 sur les phénomènes généraux de la nutrition. Action sur les réserves de glucides. *Ann. Physiol.*, 1932, **8**, 51-69.
27. Magne (H.), Mayer (A.) et Plantefol (L.). — Etudes sur l'action du dinitrophénol 1-2-4 (Thermol). III. Intoxication non mortelle et intoxication chronique par le dinitrophénol 1-2-4. Accoutumance au dinitrophénol. *Ann. Physiol.*, 1932, **8**, 70-91.
28. Massart (L.) et Vandendriesche (L.). — Influence des dinitrophénols sur la pyruvo- et la succinodéhydrogénase. *Enzymologia*, 1942, **10**, 244-249.
29. Mayer (A.). — Les agents hyperthermisants. *Traité Physiol. Roger et Binet ;* XII suppl. p. 69-98. Masson édit., Paris, 1940.

30. Meio (B. H. De) and Barron (E. S. G.). — Effect of 1.2.4. dinitrophenol on cellular respiration. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.*, 1934, **32**, 36-39.
31. Novack (E.). — Beiträge zur Frage der Thyroxin und Dinitrophenolwirkungen. *Pharmakol. Inst. Univ. Szeged* (d'après *Ber. Ges. Physiol.*, **94**, 666).
32. Plantefol (L.). — Etudes de l'action du dinitrophénol 1-2-4 (Thermol). VII. Action du dinitrophénol 1-2-4 sur la respiration des cellules et tissus végétaux. *Ann. Physiol.*, 1932, **8**, 127-156.
33. Pugsley (L. I.). — The effect of 2-4 dinitrophenol upon calcium, creatine and creatinine excretion in the rat. *Bioch. J.*, 1935, **29**, 2247-2250.
34. Robertson (W. E.). — Alpha dinitronaphtol and its influence upon metabolism. *J. Labor. a. Clin. Med.*, 1934, **19**, 1280-1285.
35. Schioppa (L.). — Richerche sperimentali sull'azione dell' dinitrofenolo. *Ann. Igiene*, 1936, **46**, 65-71 (d'après *Ber. Ges. Physiol.*, **94**).
36. Schulte (T. L.) and Tainter (M. L.). — Chronic toxicity of dinitrophenol renal fonction. *Proc. Soc. exp. biol. a. med.*, 1934, **31**, 1163-1166 (d'après *Ber. Ges. Physiol.*, **83**, 450).
37. Tainter (M. L.), Cutting (W. C.) and Hines (E.). — Effects of moderate doses of dinitriphenol on the energy exchange and nitrogen metabolism of patients under condition of restricted dietary. *J. of Pharm. and exp. Ther.*, 1935, **55**, 326-353.
38. Tainter (M. L.), Cutting (W. C.), Wood (D. A.) and Proescher (F.). — Dinitrophenol Studies on the blood, urine and tissues of dogs on continued medication and after acute fatal poisoning. *Arch. of Path.*, 1934, **18**, 881-890 (d'après *Ber. Ges. Physiol.*, **88**, 308).
39. Tainter (M. L.) and Cutting (W. C.). — *Am. J. Publ. Haelth.*, **24**, 1045 (d'après Pugsley (L. T.), *Bioch. J.*, 1935, **29**, 2247-2250.
40. Terada (B.) and Tainter (M. L.). — Metabolic response of white rats to continued administration of dinitrophenol. *J. Pharm. and exp. Ther.*, 1935, **54**, 454-462.
41. Terroine (E. F.) et Boy (G.). — La pharmacodynamie du métabolisme azoté. I. Action de la phlorhizine. *Arch. internat. Pharmac. et Ther.*, 1937, **55**, 76-103.
42. Terroine (E. F.) et Bonnet (R.). — Les agents régulateurs du métabolisme azoté. II. La thyroxine. *Arch. int. Physiol.*, 1937, **44**, 265-312.
43. Terroine (E. F.) et Sorg-Matter (H. M^me^). — Loi quantitative de la dépense azotée minima chez les Homéothermes ; validité interspécifique. *Arch. int. Physiol.*, 1928, **30**, 115-125.
44. Terroine (E. F.). — Le métabolisme de l'azote. Physiologie des subtances protéiques. II. Dégradation, synthèse, métabolisme intermédiaire. fasc. I : Le catabolisme protéique, p. 96. *Presses univ. de France*, 1939.
45. Wishnofsky (M.), Kane (A. P.), Shlerin (E. L.) and Byron (C. S.). Influence of dinitrophenol on carbohydrate metabolism *Arch. Int. Med.*, 1935, **56**, 374-381 (d'après *Ber. Ges. Physiol.*, **90**, 555).
46. Würmser (R.). — *Ass. des Physiol.*, Réunion du 5 juin 1935, p. 381.

CHAPITRE III.

Antioxygènes : Pyrogallol et Hydroquinone

§ 1. — Objet du travail.

Il ne saurait être question de relever ici tous les travaux ayant permis de dégager les traits principaux de l'intoxication par l'hydroquinone et le pyrogallol, corps dont les actions, à des différences d'intensité près, sont très voisines. Nous rappellerons simplement en quoi consistent essentiellement les troubles provoqués par ces substances ; nous montrerons pourquoi ils incitent à étendre les investigations au domaine du métabolisme azoté.

Les faits les plus frappants qui suivent l'administration de ces deux corps sont : une destruction plus ou moins importante des globules rouges qui peut aboutir à une anémie sévère lors de l'intoxication chronique, des lésions hépatiques qui donnent à l'organe l'aspect d'un foie leucémique, la transformation des pigments sanguins en méthémoglobine, une chute de la pression sanguine et un ralentissement du rythme cardiaque, une diminution générale de l'activité, un abaissement de la température qui a même amené, dans le cas de l'hydroquinone, à administrer ce corps pour lutter contre la fièvre (1).

Il paraît certain que plusieurs des phénomènes enregistrés sont liés ; en particulier, la diminution d'activité, la somnolence, la chute de température peuvent être considérés comme des conséquences secondaires de l'action initiale et essentielle des poisons : la destruction des globules rouges et la méthémoglobinisation. Le ravitaillement en oxygène étant moins abondant et moins facile, une chute du taux des combustions s'en suit.

Une telle entrave apportée aux oxydations s'étend-elle à la dégradation des substances azotées ? C'est ce qu'il est, à l'heure actuelle, impossible de savoir. Nous n'avons trouvé aucune observation relative à l'hydroquinone. Pour le pyrogallol, Petrone [3] déclare avoir enregistré la présence de leucine et de tyrosine

(1) Il nous paraît parfaitement inutile de surcharger cet exposé par une bibliographie qu'on trouvera dans le traité de pharmacologie de Heffter [2].

dans l'urine, ce qui tendrait à indiquer une diminution de l'aptitude de l'organisme à dégrader ces deux acides aminés. D'autre part, dans l'intoxication chronique, Bonanni [1] constate une hausse du catabolisme protéique.

Devant une telle pauvreté d'acquisitions, une étude systématique s'imposait. L'intérêt essentiel en réside dans l'action anémiante des poisons considérés ; celle-ci entraînera-t-elle un abaissement correspondant de l'usure de l'organisme, traduite par une diminution sensible de l'excrétion des déchets azotés ? Fera-t-elle augmenter, dans les déchets d'origine protéique et d'origine purique en particulier, les produits non transformés ou incomplètement dégradés ? Provoquera-t-elle une chute plus ou moins marquée de l'excrétion de créatinine habituellement considérée comme indice de l'intensité du métabolisme musculaire ? C'est à toutes ces questions que nous avons voulu répondre. Pour le faire, il est évident qu'il faut : d'une part, ne pas provoquer de phénomènes aigus, la durée de survie étant alors insuffisante pour permettre des observations significatives, mais chercher ce qui se passe au cours d'une intoxication chronique ; d'autre part, s'efforcer de connaître les modifications apportées aux processus fondamentaux de l'organisme et, par conséquent, se placer au minimum de la dépense azotée endogène spécifique.

Au total :

Amener des animaux au niveau minimum de la dépense azotée endogène spécifique par le régime alimentaire convenable ; pendant toute la durée des essais continuer à les soumettre à ce même régime, entièrement privé de protéines mais couvrant largement tous les besoins autres que les besoins azotés, s'assurer qu'il est accepté et qu'aucune dépense azotée supplémentaire n'est le fait de l'inanition ; administrer au sujet pendant un temps assez long des doses répétées de pyrogallol ou d'hydroquinone de l'ordre de celles connues pour provoquer une intoxication chronique, et ceci afin de rechercher :

— S'il y a ou non modification importante de la grandeur de la dépense azotée endogène totale ;

— S'il y a ou non modification importante de la grandeur de chacun des éléments de cette dépense (déchets d'origine protidique, d'origine purique, créatiniques) ;

— S'il y a ou non un abaissement des coefficients d'oxydation protidique et purique par suite d'une hausse de l'excrétion de produits non transformés ou incomplètement dégradés ;

Tels sont les divers problèmes envisagés dans cette étude.

§ 2. — Technique.

Un seul point est à signaler : celui relatif aux doses des substances toxiques. Elles furent différentes chez les divers animaux expérimentés, dans l'espoir d'enregistrer des résultats de grandeur variable. Toutefois, on a toujours atteint, chez un ou deux des sujets de chaque série, des quantités entraînant une intoxication grave. Dans le cas du pyrogallol, la mort est survenue le cinquième jour chez le Rat 4, bien qu'on ait pu administrer des doses un peu plus élevées, pendant 6 jours, au Rat 5. Les observations faites montrent d'ailleurs l'existence de réactions du métabolisme azoté toujours nettes et typiques.

§ 3. — Résultats expérimentaux.

Les moyennes quotidiennes des valeurs acquises dans les différentes expériences sont réunies dans les Tableaux I pour le Pyrogallol et II pour l'Hydroquinone.

Les animaux intoxiqués n'ont à aucun moment cessé de manger la ration glucidique qui leur était offerte. L'examen des colonnes 4 et 5 des Tableaux I et II montre d'ailleurs que les pertes de poids ne sont pas plus marquées lors de l'intoxication et au cours de la période consécutive que pendant la prépériode normale. L'amaigrissement est, à tout moment, de l'ordre de celui habituellement observé chez les sujets dont toutes les dépenses énergétiques sont couvertes, mais qui sont privés de protéines. Les résultats ne pourront donc, en aucune manière, être imputés à une inanition totale ou partielle ayant obligé l'organisme à un emprunt de protéines à ses tissus. Toute variation de dépense azotée éventuelle observée sera donc bien la conséquence d'une modification de la grandeur du catabolisme spécifique.

§ 4. — Discussion des résultats.

Les conséquences des intoxications par le pyrogallol et l'hydroquinone qui doivent être discutées sont relatives : à la grandeur de la dépense azotée totale, à la répartition de cette dépense, aux caractères essentiels des métabolismes protidique et purique.

Pour en poursuivre aisément l'examen, nous aidant des moyennes expérimentales rapportées dans les Tableaux I et II, nous avons dressé trois autres tableaux :

TABLEAU I.

Acide pyrogallique.

Sujets	Nature de la période	Durée de la période (jours)	Poids de l'animal initial g.	Poids de l'animal terminal g.	Volume urinaire cm³	N total mg.	N urée mg.	N aminé mg.	N de NH_3 mg.	N allantoïne mg.	N purique mg.	N créatinine mg.	N créatine mg.	N indéterminé mg.	Observations
1	Prépériode	6	187	175	27	47,4	25,7	2,6	2,1	7,3	0,75	2,6	0	6,3	Régime glucidique commencé 7 jours avant le début des mesures.
	Période à ac. pyrogall. ..... (107 mg. par kg./24 h.)	6	175	160	25	49,3	27,8	2,5	3,0	7,4	0,31	2,6	1,1	4,4	
	Postpériode	6	160	150	32	27,6	10,9	1,5	2,2	7,3	0,45	2,5	0	2,8	
2	Prépériode	6	220	208	27	53,7	28,7	1,9	2,3	7,3	0,56	2,9	0,05	10,0	d°
	Période à ac. pyrogall. ..... (128 mg. par kg./24 h.)	6	208	190	27	61,6	35,4	2,0	3,9	9,2	0,50	2,9	1,7	6,0	
	Postpériode	6	190	180	27	36,1	12,4	1,9	2,3	10,9	0,93	2,8	0,1	4,9	
3	Prépériode	6	225	210	23	51,9	28,1	2,2	1,9	7,3	0,63	3,7	0	8,1	d°
	Période à ac. pyrogall. ..... (161 mg. par kg./24 h.)	6	210	185	28	83,4	50,6	3,0	5,2	9,3	0,36	3,1	2,5	9,4	
	Postpériode	6	185	182	31	41,9	17,0	2,4	2,5	10,6	0,87	2,9	0,2	6,4	
4	Prépériode	6	215	195	38	52,8	26,4	2,5	3,8	7,8	0,68	2,9	0,1	8,6	d°
	Période à ac. pyrogall. ..... (197 mg. par kg./24 h.)	4	195	170	21	82,6	47,3	3,6	6,4	8,0	0,35	2,8	2,4	11,8	L'animal est mort le 5e jour de la période à ac. pyrogall., après la la 5e injection.
5	Prépériode	6	205	185	32	54,5	27,6	3,4	3,6	7,3	0,63	2,5	0,1	9,4	Régime glucidique commencé 7 jours avant le début des essais.
	Période à ac. pyrogall. ..... (208 mg. par kg./24 h.)	6	185	165	26	78,8	46,8	3,8	4,9	7,8	0,50	2.5	2,9	9,6	
	Postpériode	6	165	153	34	39,6	18,0	2,6	2,2	9,3	0,60	2,4	0,18	4,3	

TABLEAU II.

Hydroquinone.

Sujets	Nature de la période	Durée de la période	Poids de l'animal initial	Poids de l'animal terminal	Volume urinaire	N total	N urée	N aminé	N de NH_3	N allantoïne	N purique	N créatinine	N créatine	N indéterminé	Observations
		(jours)	g.	g.	cm³	mg.	mg.	mg.	mg.	mg.	mg.	mg.	mg.	mg.	
1	Prépériode	6	150	140	23	34,1	17,2	1,8	1,4	5,7	0,39	2,3	0	5,3	Régime glucidique commencé 8 jours avant le début des mesures.
	Période à hydroquinone (54 mg. par kg./24 h.)	6	140	125	21	36,7	18,9	2,1	2,4	6,1	0,1	2,2	1,05	3,9	
	Postpériode	6	125	118	29	20,4	6,8	1,3	1,4	5,6	—	2,1	0	—	
2	Prépériode	6	158	153	26	33,1	14,1	2,0	1,5	6,3	0,68	2,3	0	6,2	d°
	Période à hydroquinone (49 mg par kg./24 h.	6	153	137	24	37,7	17,5	2,3	3,2	6,3	0,2	2,2	1,1	5,1	
	Postpériode	6	137	133	32	22,0	5,3	1,5	1,5	7,0	0,56	2,0	0,08	4,1	
3	Prépériode	6	222	195	36	37,7	11,8	2,7	2,7	7,2	0,64	2,6	0	10,1	Régime glucidique commencé 6 jours avant le début des mesures.
	Période à hydroquinone (84 mg par kg./24 h.)	6	195	185	40	53,4	30,3	3,0	3,7	6,5	0,23	2,5	1,8	5,4	
	Postpériode	6	185	180	34	34,7	14,1	2,5	2,6	7,0	0,63	2,4	0,28	5,2	
4	Prépériode	6	175	160	27	32,4	13,6	2,8	2,7	7,8	0,74	2,3	0,05	2,9	d°
	Période à hydroquinone (88 mg. par kg./24 h.)	6	160	135	24	39,7	20,7	1,8	3,3	5,5	0,2	2,1	1,6	4,5	
	Postpériode	6	135	130	32	28,3	10,5	2,0	2,6	6,1	0,64	2,0	0,08	4,3	

TABLEAU III. — Influence du pyrogallol sur la grandeur et la répartition de la dépense azotée.

Nature des périodes	Dépense azotée endogène totale	Métabolisme protéique (N urée + N aminé + N de NH_3)	Métabolisme purique (N allantoïne + N des corps puriques)	Métabolisme des corps créatiniques		N indéterminé
				N créatinine	N créatine	
Rat n° 1 (107 mg. par kg./24 h.).						
Prépériode	47,4	30,1	8,05	2,6	0	6,3
Période à ac. pyrogall	49,3	33,3	7,71	2,6	1,1	4,4
Différence avec la prépériode (en val. abs.)	+ 1,9	+ 3,2	— 0,34	0	+ 1,1	— 1,9
Différence avec la prépériode (en p. 100..)	+ 4,0	+10,6	— 4,2	0	+ ∞	—30,1
Postpériode	27,6	14,6	7,75	2,5	0	2,8
Différence avec la prépériode (en val. abs.)	—19,8	—15,5	— 0,30	— 0,1	0	— 3,5
Différence avec la prépériode (en p. 100..)	—41,7	—51,4	— 3,7	— 3,8	0	—55,5
Différence avec la période à ac. pyrogall. (en val. abs.)	—21,7	—17,7	+ 0,04	— 0,1	— 1,1	— 0,9
Différence avec la période à ac. pyrogall. (en p. 100..)	—43,8	—53,1	+ 0,5	— 3,8	∞	—20,4
Rat n° 2 (128 mg. par kg./24 h.).						
Prépériode	53,7	32,9	7,86	2,9	0,05	10,0
Période à ac. pyrogall	61,6	41,3	9,70	2,9	1,7	6,0
Différence avec la prépériode (en val. abs.)	+ 7,9	+ 8,4	+ 1,84	0	+ 1,65	— 4,0
Différence avec la prépériode (en p. 100..)	+14,6	+25,5	+23,4	0	+ 33,00	— 40
Postpériode	36,1	16,6	11,83	2,8	0,1	4,9
Différence avec la prépériode (en val. abs.)	—17,6	—16,3	+ 3,97	— 0,1	+ 0,05	— 5,1
Différence avec la prépériode (en p. 100..)	—31,6	—49,2	+50,5	— 3,4	+100	—510
Différence avec la période à ac. pyrogall (en val. abs.)	—25,0	—24,7	+ 2,13	— 0,1	— 1,6	— 1,1
Différence avec la période à ac. pyrogall (en p. 100..)	—40,5	—59,8	+21,9	— 3,4	— 94,1	— 18,3
Rat n° 3 (161 mg. par kg./24 h.).						
Prépériode	51,9	32,2	7,93	3,7	0	8,1
Période à ac. pyrogall	83,4	58,8	9,66	3,1	2,5	9,4
Différence avec la prépériode (en val. abs.)	+31,5	+26,6	+ 1,73	— 0,6	+ 2,5	+ 1,3
Différence avec la prépériode (en p. 100..)	+60,6	+82,6	+21,8	—16,0	∞	+16,0
Postpériode	41,9	21,9	11,47	2,9	0,2	6,4
Différence avec la prépériode (en val. abs.)	—10,0	—10,3	+ 3,54	— 0,8	+ 0,2	— 1,7
Différence avec la prépériode (en p. 100..)	—19,2	—31,9	+44,6	—21,6	∞	—20,9
Différence avec la période à ac. pyrogall. (en val. abs.)	—41,5	—36,9	+ 1,81	— 0,2	— 2,3	— 3,0
Différence avec la période à ac. pyrogall. (en p. 100..)	—49,7	—62,7	+18,7	— 6,4	—92,0	—31,9
Rat n° 4 (197 mg. par kg./24 h.).						
Prépériode	52,8	32,7	8,58	2,9	0,1	8,6
Période à ac. pyrogall	82,6	57,3	8,35	2,8	2,4	11,8
Différence (en val. abs.)	+29,8	+24,6	— 0,23	— 0,1	+ 2,3	+ 3,2
Différence (en p. 100..)	+56,4	+75,2	— 2,6	— 3,4	+23,00	+37,2

TABLEAU III (*suite*).

Nature des périodes	Dépense azotée endogène totale	Métabolisme protéique (N urée + N aminé + N de NH_3)	Métabolisme purique (N allantoïne + N des corps puriques)	Métabolisme des corps créatiniques		N indéterminé
				N créatinine	N créatine	
Rat n° 5 (218 mg. par kg./24 h.).						
Prépériode	54,5	34,6	7,93	2,5	0,1	9,4
Période à ac. pyrogall	78,8	55,5	8,30	2,5	2,9	9,6
Différence avec la période (en val. abs.)	+24,3	+20,9	+ 0,37	0	+ 2,8	+ 0,2
Différence avec la période (en p. 100)	+44,5	+60,4	+ 4,6	0	+28,00	+ 2,1
Postpériode	39,6	22,8	9,90	2,4	0,18	4,3
Différence avec la prépériode (en val. abs.)	—14,9	—11,8	+ 1,97	— 0,1	+ 0,08	— 5,1
Différence avec la prépériode (en p. 100)	—27,3	—34,1	+24,8	— 4,0	+80	—54,2
Différence avec la prépériode à ac. pyrogall. (en val. abs.)	—39,2	—23,7	+ 1,60	— 0,1	— 2,72	— 5,3
Différence avec la prépériode à ac. pyrogall. (en p. 100)	—49,7	—42,7	+19,2	— 4,0	—93,7	—55,2

— Les tableaux III et IV font apparaître, respectivement pour le pyrogallol et l'hydroquinone, les variations de la dépense totale ainsi que celles de la répartition des éléments de cette dépense. Nous n'avons point, comme à l'habitude, calculé les moyennes des pré et postpériodes pour leur comparer les valeurs de la période principale. Il ne fait aucun doute, en effet, — nous le montrerons dans un instant — que les conséquences de l'intoxication se font fortement sentir lors même que toute introduction de poison a cessé. La postpériode ne peut donc être utilisée comme témoin, à l'égal de la prépériode, mais doit être considérée en elle-même, tant par rapport à la prépériode qu'à la période d'intoxication ;

— Le Tableau V qui groupe, pour toutes les périodes, les coefficients d'oxydation (protidique et purique) et le coefficient d'ammoniurie.

Dans l'ensemble, les constatations faites sur les deux substances étudiées sont à peu près identiques, à des différences d'intensité près ; le pyrogallol, pour les doses employées, a provoqué des modifications de même sens que l'hydroquinone, mais un peu plus marquées. La discussion peut donc porter simultanément sur les effets des deux produits.

TABLEAU IV. — Influence de l'hydroquinone sur la grandeur et la répartition de la dépense azotée.

Nature des périodes	Dépense azotée endogène totale	Métabolisme protéique (N urée + N aminé + N de NH_3)	Métabolisme purique (N allantoïne + N des corps puriques)	Métabolisme des corps puriques		N indéterminé
				N créatinine	N créatine	
Rat n° 1 (54 mg. par kg./24 h.).						
Prépériode	34,1	20,4	6,09	2,3	0	5,3
Période à hydroquinone	36,7	23,4	6,2	2,2	1,05	3,9
Différence avec la prépériode (en val. abs.)	+ 2,6	+ 3,0	+ 0,11	— 0,1	+ 1,05	— 1,4
Différence avec la prépériode (en p. 100)	+ 7,6	+14,7	+ 1,8	— 4,3	+ ∞	—26,4
Postpériode	20,4	9,5	—	2,1	0	—
Différence avec la prépériode (en val. abs.)	—13,7	—10,9	—	— 0,2	0	—
Différence avec la prépériode (en p. 100)	—40,1	—53,4	—	— 9,5	0	—
Différence avec la période à hydroquinone (en val. abs.)	—16,3	—13,9	—	— 0,1	— 1,05	—
Différence avec la période à hydroquinone (en p. 100)	—44,4	— 59,7	—	— 4,5	— ∞	—
Rat n° 2 (49 mg. par kg./24 h.).						
Prépériode	33,1	17,6	6,98	2,3	0	6,2
Période à hydroquinone	37,7	23,0	6,5	2,2	1,1	5,1
Différence avec la prépériode (en val. abs.)	+ 4,6	+ 5,4	— 0,48	— 0,1	+ 1,1	— 1,1
Différence avec la prépériode (en p. 100)	+13,8	+30,6	— 6,8	— 4,3	+ ∞	—17,7
Postpériode	22,0	8,3	7,56	2,0	0,08	4,1
Différence avec la prépériode (en val. abs.)	—11,1	— 9,3	+ 0,56	— 0,3	+ 0,08	— 1,9
Différence avec la prépériode (en p. 100)	—33,5	—52,8	+ 8,0	—13,0	+ ∞	—30,6
Différence avec la période à hydroquinone (en val. abs.)	—15,7	—14,7	+ 1,06	— 0,2	— 1,02	— 1,0
Différence avec la période à hydroquinone (en p. 100)	—41,6	—63,9	+17,5	— 9,0	—92,7	—19,6
Rat n° 3 (84 mg. par kg./24 h.).						
Prépériode	37,7	17,2	7,84	2,6	0	10,1
Période à hydroquinone	53,4	37,0	6,73	2,5	1,8	5,4
Différence avec la prépériode (en val. abs.)	+15,7	+ 19,8	— 1,11	— 0,1	+ 1,8	— 4,7
Différence avec la prépériode (en p. 100)	+41,6	+115,1	—15,4	— 3,8	+ ∞	—46,5
Postpériode	34,7	19,2	7,63	2,4	0,28	5,2
Différence avec la prépériode (en val. abs.)	— 3,0	+ 2,0	— 0,21	— 0,2	+ 0,28	— 4,9
Différence avec la prépériode (en p. 100)	— 7,9	+ 11,6	— 2,6	— 7,6	+ ∞	—48,5
Différence avec la période à hydroquinone (en val. abs.)	—18,7	— 18,0	+ 0,90	— 0,1	— 1,52	— 0,2
Différence avec la période à hydroquinone (en p. 100)	—35,0	— 48,6	+13,3	— 4,0	—84,4	— 3,7
Rat n° 4 (88 mg. par kg./24 h.).						
Prépériode	32,4	19,1	8,54	2.3	0,05	2,9
Période à hydroquinone	39,7	25,8	5,7	2,1	1,6	4,5
Différence avec la prépériode (en val. abs)	+ 7,3	+ 6,7	— 2,84	— 0,2	+ 1,55	+ 1,6
Différence avec la prépériode (en p. 100)	+22,5	+ 35,0	—33,2	— 8,6	+31,00	+55,1
Postpériode	28,3	15,1	6,74	2,0	0,08	4,3
Différence avec la prépériode (en val. abs.)	— 4,1	— 4,0	— 1,80	— 0,3	+ 0,03	+ 1,4
Différence avec la prépériode (en p. 100)	—12,6	— 20,9	—21,0	—13,0	+60	+49,6
Différence avec la période à hydroquinone (en val. abs.)	—11,4	— 10,7	+ 1,04	— 0,1	— 1,52	— 0,2
Différence avec la période à hydroquinone (en p. 100)	—28,7	— 41,4	+18,2	— 4,3	—95	— 4,4

TABLEAU V. — Influence de l'hydroquinone et du pyrogallol sur les coefficients caractéristiques des catabolismes protidique et purique.

Nature de la période	Coefficients d' oxydation protidique	Coefficients d' oxydation purique	Coefficients d' ammoniurie
PYROGALLOL			
Rat 1 (107 mg. par kg./24 h.)			
Prépériode	84	90	7
Période à pyrogallol	83	96	9
Postpériode ...	70	94	15
Rat 2 (128 mg. par kg./24 h.).			
Prépériode	87	92	7
Période à pyrogallol	85	94	9
Postpériode ...	74	92	14
Rat 3 (161 mg. par kg./24 h.).			
Prépériode	87	92	5
Période à pyrogallol	86	94	8
Postpériode ...	77	92	11
Rat 4 (197 mg. par kg./24 h.).			
Prépériode	80	91	11
Période à pyrogallol	82	95	11
Rat 5 (218 mg. par kg./24 h.).			
Prépériode	79	92	10
Période à pyrogallol	82	93	8
Postpériode ...	78	93	9
HYDROQUINONE			
Rat 1 (54 mg. par kg./24 h.).			
Prépériode	84	93	6
Période à hydroquinone ..	80	98	10
Postpériode ...	71	—	14
Rat 2 (49 mg. par kg./24 h.).			
Prépériode	80	90	8
Période à hydroquinone .	76	96	13
Postpériode ...	63	92	18
Rat 3 (84 mg. par kg./24 h.).			
Prépériode	68	91	15
Période à hydroquinone ..	81	96	10
Postpériode ...	73	91	13
Rat 4 (88 mg. par kg./24 h.).			
Prépériode	75	91	14
Période à hydroquinone ..	80	96	12
Pospériode	69	90	17

1° Grandeur de la dépense azotée totale.

Toutes les constatations faites permettent de dégager deux phases :

- La première correspond à la période d'administration des poisons ; elle est caractérisée par une élévation parfois impor-

tante de la dépense azotée par rapport à la valeur normale enregistrée dans la prépériode (de 4,0, 14,6, 60,6, 56,4, 44,5 p. 100 avec le pyrogallol ; de 7,6, 13,8, 41,6, 22,5 p. 100 avec l'hydroquinone) ;

— La deuxième, dès le début de laquelle toute introduction de poison a cessé, suit immédiatement ; elle est caractérisée par une chute toujours considérable de la dépense. Cette chute ne s'observe pas seulement par rapport à la période précédente, ce qui serait sans grand intérêt puisqu'il y a eu ascension marquée de la perte d'azote, mais aussi par rapport à la période témoin. Comparée à la dépense normale de cette prépériode, l'excrétion azotée totale est tombée de 41,7, 31,6, 19,2, 27,3 p. 100 dans le cas du pyrogallol ; de 40,1, 33,5, 7,9 et 12,6 p. 100 avec l'hydroquinone.

Peut-être pourrait-on penser que les animaux n'avaient point encore atteint l'étiage de leur dépense azotée lorsqu'est intervenue l'action toxique et que l'excrétion a continué sa baisse régulière. Une telle interprétation serait certainement erronée : d'une part, les sujets ont toujours été soumis au régime glucidique pendant 7 jours au moins avant le début des récoltes et les mesures de la prépériode présentent une régularité parfaite ; d'autre part, les valeurs de cette prépériode sont celles, normales, bien connues, pour les sujets du poids de ceux étudiés ; enfin, celles de la postpériode sont beaucoup plus faibles ; des dépenses de 30 mg., comme on les observe fréquemment alors pour des rats de 200 g., s'éloignent de la normale. Une réduction sensible de la dépense pendant la période qui suit l'administration des substances toxiques ne saurait donc être mise en doute.

L'explication des ces faits nous paraît être la suivante : pyrogallol et hydroquinone ont pour effet immédiat de provoquer une destruction cellulaire plus ou moins importante, laquelle doit porter essentiellement, d'après ce que l'on sait des propriétés de ces poisons, sur les globules rouges et peut-être aussi les organes hématopoïétiques ; cette destruction se traduit, naturellement, par une hausse de l'excrétion azotée d'autant plus marquée que la quantité de substance introduite est plus élevée. Le phénomène s'arrête dès que cesse l'administration du produit.

Mais pourquoi une chute de la dépense par rapport à celle de la prépériode apparaît-elle et non un simple retour aux valeurs normales ? Deux hypothèses peuvent être envisagées pour la comprendre.

Ou bien un ralentissement général de toutes les opérations métaboliques par insuffisance du ravitaillement en oxygène ré-

sultant de l'anémie consécutive à l'intoxication. Explication peu vraisemblable puisque, comme nous le verrons plus loin, l'intoxication prolongée par le Plomb fera tomber le nombre des érythrocytes et le taux de l'hémoglobine à la moitié de leur valeur normale sans modifier le taux de la dépense.

Ou bien, une reprise, par l'organisme, d'un certain nombre des acides aminés résultant de l'usure, reprise faite en vue de la participation à un processus de synthèse renforcé : une intense érythropoïèse réparatrice qui se poursuit dans la postpériode. Et c'est cette explication qu'il convient certainement de retenir.

2° La répartition des éléments de la dépense.

a) *Métabolisme protidique.* — Comme on devait s'y attendre d'après les résultats antérieurement acquis lors d'autres interventions, les variations de la dépense azotée endogène spécifique se traduisent par des modifications correspondantes du métabolisme protidique, très voisines en valeur absolue, parfois presque égales. Une fois de plus, ce sont les protéines seules qui font les frais de la dégradation accrue par l'intoxication, et c'est à l'effondrement de leur catabolisme qu'est due la chute de la dépense totale dans les jours qui suivent.

b) *Métabolisme purique.* — Les faits relatifs au catabolisme purique présentent un intérêt tout particulier. Ici encore, il importe d'établir une distinction nette entre les deux périodes : celle qui comporte l'octroi du poison et celle qui la suit. Au cours de la première, les résultats sont assez peu cohérents ; on note, tantôt le maintien de l'excrétion normale, tantôt sa diminution, tantôt son augmentation. En revanche, la réaction du catabolisme purique est toujours identique lorsque les poisons cessent d'être introduits ; il y a hausse et hausse presque toujours très importante, non seulement par rapport à la période d'intoxication, mais le plus souvent aussi par rapport à la période normale.

L'origine de cette hausse ne fait aucun doute et sa constatation apporte même un précieux appui à la doctrine antérieurement formulée par Krafka [2 *bis*] : elle est le témoin de la réparation globulaire s'opérant dès l'arrêt d'administration du poison anémiant. Une telle opération s'accompagne toujours d'une forte ascension des excreta puriques, laquelle est, d'après Krafka, la conséquence de l'expulsion des noyaux des normoblastes, au cours de la maturation des erythrocytes.

c) *Créatinine et créatine.* — Par son immutabilité, la créatinine manifeste une fois de plus une nouvelle et complète indifférence à l'égard des agents toxiques employés. En revanche, la créatinurie apparaît ou se renforce dans des proportions considérables dès que l'organisme reçoit le poison et retourne immédiatement à son niveau initial ou disparaît dès que cette administration cesse. Une fois encore, apparaît la banalité de cette réaction provoquée par les agents les plus variés.

3° Les caractères du catabolisme protidique.

Les constatations de fait que permet l'examen du Tableau V sont les suivantes : pendant l'intoxication, le coefficient d'oxydation protidique est à peine modifié (dans un seul cas, Rat 3 à hydroquinone, il s'élève) ; le coefficient d'ammoniurie présente des variations médiocres et peu cohérentes. Dans la période qui suit, caractérisée par une importante chute de l'usure protéique, il y a, à la fois, descente souvent très marquée du coefficient d'oxydation et montée du coefficient d'ammoniurie.

Que signifient ces faits ? Il est certain, d'après l'examen des Tableaux expérimentaux I et II, que la chute du coefficient d'oxydation résulte de la baisse de l'urée en valeur absolue, l'azote aminé et l'azote de l'ammoniac restant, tous les deux, sensiblement constants. Si l'on admet que, en dehors de toute intervention obligeant à la mise en marche des mécanismes régulateurs de la neutralité sanguine, la quantité d'amoniac fabriquée et rejetée par le rein dépend du flux d'acides aminés qui le traversent, on comprend aisément qu'à une même excrétion d'azote aminé correspond, très sensiblement, une même excrétion d'ammoniac. L'ammoniurie absolue varie très peu parce que l'aminoacidémie absolue varie également peu ; toutes deux étant sous la dépendance directe ou médiate de la concentration en acides aminés du sang qui irrigue le rein. Une ammoniurie, égale en valeur absolue, plus intense en valeur relative, paraît donc le complément nécessaire d'une aminoacidurie, égale en valeur absolue et plus élevée en valeur relative.

L'abaissement du coefficient d'oxydation, s'il est dû, en fait, à la fois au maintien des valeurs élevées pour l'azote aminé et l'azote ammoniacal, lors d'une excrétion d'urée amoindrie, a pour cause intiale un déséquilibre dans le sang rénal, entre l'azote uréique et l'azote aminé. Et si un tel déséquilibre existe au cours de la période qui suit l'intoxication, c'est que les organes uréoformateurs ont laissé échappé une proportion d'acides aminés

non transformés plus abondante qu'à l'ordinaire ; il y a donc eu entrave, et entrave assez importante, des processus d'uréogénèse puisque, à de multiples reprises, le coefficient d'oxydation protidique a pu tomber des environs de 85 aux environs de 70.

Mais si l'efficacité des processus uréogénétiques a certainement été amoindrie dans la phase qui suit l'octroi du poison, les raisons de cette diminution n'apparaissent pas clairement. Sans doute, est-on naturellement tenté d'invoquer aussitôt la déficience de l'apport d'oxygène, conséquence de l'anémie déclarée ; et s'il en était ainsi, on serait amené à conclure que l'uréogénèse réclame, à l'une quelconque de ses étapes, l'intervention d'oxygène libre. Mais on peut aussi se demander si la chute du coefficient d'oxydation, tout de même d'ailleurs que la hausse de l'ammoniurie relative, ne constitue pas simplement une nouvelle preuve du lien étroit qui existe entre la grandeur de la dépense protéique et le degré de dégradation des produits usés.

A plusieurs reprises déjà, nous avons insisté sur le fait que, tout au moins entre certaines limites, le coefficient d'oxydation protidique est d'autant plus faible que la quantité de matériaux usés est plus médiocre. Or, nous avons ici une diminution très importante du catabolisme. Ne doit-on pas lui rapporter immédiatement la chute du coefficient d'oxydation — ignorant d'ailleurs pour quelle raison elle se produit — sans avoir à invoquer l'appauvrissement de l'organisme en oxygène ? Cela paraît beaucoup plus vraisemblable puisque, comme on le verra lors de l'examen des conséquences de l'intoxication chronique par le Plomb, une chute des deux tiers de l'hémoglobine du sang n'entraîne aucune modification du coefficient d'oxydation protidique.

4° Les caractères du catabolisme purique.

En face de l'abaissement important du coefficient d'oxydation protidique dans la phase qui suit l'administration des poisons, il est particulièrement curieux de relever la remarquable fixité du coefficient d'oxydation purique.

Il paraît donc certain — et ceci sera à nouveau corroboré par les résultats de notre étude sur l'intoxication chronique par le Plomb — que l'oxydation des déchets puriques est parfaitement indifférente à l'apparition d'une anémie profonde.

Conclusions.

1° Les intoxications par l'hydroquinone et le pyrogallol ont sensiblement les mêmes effets sur le métabolisme azoté.

Il y a élévation sensible du taux de la dépense endogène spécifique pendant la période d'administration des poisons et chute de cette dépense dans les jours qui suivent, à un niveau très inférieur à la valeur normale ; il est vraisemblable que le premier phénomène est l'indice d'une fonte cellulaire à laquelle les globules rouges prennent une large part, et que le deuxième traduit l'existence d'une réutilisation partielle des acides aminés, résultant de l'usure protéique normale, dans une intense érythropoïèse réparatrice.

2° Hausse et baisse de la dépense azotée endogène spécifique sont essentiellement, sinon uniquement, le fait de variations du catabolisme protidique ; l'excrétion de la créatinine reste constante, celle des corps d'origine purique s'accroît lors même que décroissent très fortement les déchets d'origine protidique. Ces faits apportent une nouvelle preuve de la très large indépendance dont jouissent les divers éléments du métabolisme azoté endogène. La créatinurie, réaction extrêmement banale, s'élève ou apparaît dès l'administration du poison, s'affaiblit ou disparaît dès sa suppression.

La hausse marquée de l'excrétion purique, lorsque les poisons cessent d'être administrés, est la conséquence de la production surabondante des globules rouges.

3° Tandis que le coefficient d'oxydation purique ne présente aucun changement pendant toute la durée des observations, le coefficient d'ammoniurie s'élève et le coefficient d'oxydation protidique s'abaisse très fortement dans les jours qui suivent l'octroi des substances toxiques.

BIBLIOGRAPHIE.

1. Bonnani (A.). — *Boll. Acad. med. Roma*, 1900, XXVI, fasc. 8 [d'après Ellinger, dans Heffter ; voir référence **2**].
2. Heffter (A.). — Handbuch der experimentellen Pharmakologie, 1923, I.
2 bis Krafka (J.). — Endogenous uric acid and hematopoiesis. *J. of biol. Chem.*, 1929, **83**, 409-414.
— Endogenous uric acid and hematopoiesis. II. Uric acid, reticulocytes and erythrocytes after hemolysis by phenylhydrazine hydrochloride. *J. of biol. Chem.*, 1930, **86**, 223-230.
3. Petrone (A.). — Ricerche cliniche e sperimentali sull'avvelenemanto da acido pirogallico [d'après Ellinger, dans Heffter ; voir référence **2**].

SECTION III.

Substances diverses : Quinine, Plomb.

INTRODUCTION.

Ainsi qu'il a déjà été dit, étudier, entre tant d'autres agents pharmacodynamiques, l'influence du plomb et de la quinine sur le métabolisme azoté, n'est point l'effet d'une fantaisie capricieuse et désordonnée.

Tout d'abord, il était curieux de connaître le retentissement sur la physiologie de l'azote : d'une part du plomb, substance néfaste, cause de ravages presque aussi fréquents et tout aussi graves que l'alcoolisme ; de l'autre, d'un des médicaments les plus efficaces qui soient, la quinine. Investigations d'autant moins vaines à reprendre qu'inaugurées dans le courant du XIX^{e} siècle, elles n'accumulent que résultats incohérents, antagonistes et au surplus fragmentaires. Comme il est arrivé bien des fois déjà, l'utilisation de conditions expérimentales rationnelles d'étude — et tout particulièrement du jeûne protéique — n'allait-elle point dissiper la confusion que faisait régner ce chaos de faits contradictoires ?

Mais un motif plus intéressant que cette légitime curiosité fait de la quinine et du plomb les vedettes de cette dernière section. Tous deux, en effet, peuvent, à des titres divers, s'immiscer dans les opérations d'oxydation et de réduction. Que la quinine entrave de telles opérations, nous en donnerons quelques exemples dans le chapitre qui lui est consacré. Quant au plomb, ne contribuerait-il point à contrôler, dans une certains mesure, l'intensité des processus d'oxydation ? La réduction spécifique et considérable du taux de l'hémoglobine globulaire qu'il provoque, rend vraisemblable cette éventualité. Ainsi donc, pour nous, toujours à l'affût de facteurs susceptibles par leur intervention de projeter quelque lumière sur tant de problèmes encore obscurs du métabolisme azoté, ces deux produits pouvaient être de précieux adjuvants.

CHAPITRE I.

La quinine.

§ 1. — Objet du travail.

Qu'il ne soit point superflu, après tant d'autres, d'étudier l'influence de la quinine sur le métabolisme azoté, l'extrême divergence des opinions concernant précisément cette influence en fait foi. En effet, quoique englobant près d'un siècle, puisque la première remonte en 1858 et la dernière à 1933, les très nombreuses recherches, loin d'apporter une réponse univoque aux problèmes posés, n'ont contribué qu'à l'enrichir en solutions parfaitement inconciliables.

I. — Exposés des faits et doctrines.

Tant pour essayer de pénétrer les causes d'un tel désaccord que pour chercher à fixer la validité respective des diverses conceptions de l'activité de la quinine, il va nous falloir examiner les travaux qui leur ont servi de base. Examen que nous nous efforcerons de rendre le plus bref possible, renvoyant pour de plus amples détails à d'excellentes mises au point. L'une ancienne, de Prior [24] datant de 1884 ; l'autre, beaucoup plus récente, de Hardikar [10], effectuée en 1924.

Au nombre de quatre, les interprétations du rôle de la quinine sont les suivantes :

— La quinine exerce une action restrictive sur le métabolisme azoté ;

— La quinine exerce une action stimulante sur le métabolisme azoté ;

— La quinine est sans action sur le métabolisme azoté ;

— La quinine exerce une action inconstante et variable sur le métabolisme azoté.

Nous allons analyser successivement les travaux auxquels font appel ces opinions antagonistes.

1° *La quinine restreint le métabolisme azoté.*

Défendue tant en 1858 qu'en 1933, cette doctrine est la plus courante. Que valent les faits sur lesquels elle se fonde ? Nous examinerons tout d'abord tous ceux, les plus nombreux du reste, qui font appel à des sujets sains, tant hommes qu'animaux. Nous signalerons ultérieurement les quelques expériences portant sur des individus anormaux.

A. — LES FAITS.

α) Action de la quinine sur des sujets sains.

α. La quinine abaisse la grandeur de la dépense azotée globale.

Pour nombreuses que soient les preuves d'une chute du catabolisme azoté, elles sont loin d'être toutes sans appel. Eliminons d'emblée, en effet, celles qu'entachent de grossières erreurs : conservation défectueuse des urines analysées (Hirsch [13]) ; vomissements annulant le bénéfice de la mise à l'équilibre azoté (Venediger [32]) ; écarts journaliers d'excrétion azotée trop considérables pour pouvoir en imputer la chute avec certitude à l'intervention de faibles doses de quinine ; quant à celle imprimée par de grosses quantités peut-être doit-on l'imputer à une réaction générale et banale de l'organisme à l'intoxication (Venediger [32]). Ecartons, de même, les trop nombreuses expériences omettant de mentionner un facteur primordial, le régime alimentaire utilisé (Arakowa [1] ; Hiromatsu [12]). Oubli dû, soit à la négligence propre de l'auteur, soit à celle de comptes rendus auxquels nous avons dû malheureusement recourir faute de pouvoir nous procurer les travaux originaux. Cette incertitude est d'autant plus fâcheuse que de certains de ces travaux, de dates récentes, nous étions en droit d'attendre la garantie d'une exécution soignée.

Ce déblaiement effectué, restent alors trois seules expériences témoignant indubitablement d'une chute du métabolisme azoté global. Toutes sont conduites sur des chiens à l'équilibre azoté et recevant pendant plusieurs jours, dans les 2 cas où elles sont signalées, des doses quotidiennes de 0,5 g. à 1,5 g. de quinine. Non précisée par Ogawa [21], cette chute peut restreindre l'excrétion azotée de 12 à 13 p. 100 selon Kumagawa [18] d'une part, Noorden et Zuntz [20] de l'autre.

Enfin, par le souci qu'elles ont eu d'établir un bilan, d'autres recherches visent à nous renseigner, non plus sur l'allure du catabolisme azoté sous l'influence de la quinine, mais sur celle

de l'anabolisme. Toutes font appel à un régime mixte dont l'apport azoté est plus ou moins copieux. Si la rétention azotée de 11 p. 100 enregistrée par Boeck [3] sur le chien peut être sujette à caution en raison de l'imperfection technique, en revanche, les travaux de Prior [24], Noorden et Zuntz [20] sur l'homme la mettent en lumière de façon saisissante. Les doses administrées le sont pendant plusieurs jours et oscillent entre 0,5 g. et 1,4 g., s'élevant parfois jusqu'à 4 g. par jour. Dans ces conditions, la retenue quotidienne d'azote est de 0,7 à 0,9 g. (Noorden et Zuntz [20]).

β. *Conséquences sur la répartition des divers déchets azotés urinaires.*

Il n'est, à vrai dire, aucun auteur que la curiosité ait amené à rechercher le retentissement de l'administration de la quinine sur la totalité des représentants du métabolisme azoté. C'est simplement tantôt l'un, tantôt l'autre de ces facteurs, et tout particulièrement acide urique et urée, qui font l'objet de leurs enquêtes. C'est pourquoi nous nous sommes efforcé de grouper ces déterminations éparses et fragmentaires afin de dégager la participation relative des divers éléments du métabolisme azoté global dans sa chute sous l'influence de la quinine.

X. — *Excreta d'origine protidique.* — Urée. — C'est presque exclusivement le sort de l'urée qui est l'objet des investigations des chercheurs. Or, cette détermination ne peut à elle seule, ni mesurer la grandeur du catabolisme protidique, ni le degré de son achèvement. La connaissance des deux autres déchets — N de NH_3 et N de NH_2 — est pour cela indispensable. Etroitement et faussement limitée à l'urée, quelle est la part du catabolisme protidique dans la chute de l'excrétion azotée globale ? Indubitablement l'urée peut s'abaisser de 30 p. 100 ainsi que le montre Prior [24] sur l'homme et sur le chien. D'autres aussi mentionnent une chute du même ordre de grandeur ; mais ici encore la méconnaissance de la diète employée (Jansen [15] et Schulte [30]) ou son imperfection (Kerner [16]) ôtent tout crédit solide à ces observations ; pour Ranke [25] qui tombe sous le coup de ces critiques, l'urée, capricieusement, s'élève, diminue ou demeure constante.

NH_3. — Deux seuls travaux qui, malheureusement, nous l'avons déjà constaté, ne sont point à l'abri de critiques, se soucient de NH_3. Celui de Kerner [16] selon lequel ce déchet est peu touché et celui de Arokawa [1] qui le voit s'atténuer.

NH_2. — Quant à NH_2 il n'a jamais été déterminé.

XX. — *Excréta puriques.* — Acide urique. — L'influence de la quinine sur l'acide urique a, pour le moins, fait l'objet d'aussi nombreuses investigations que celles relatives au métabolisme azoté global. Ici encore, plusieurs d'entre elles sont sans intérêt de par notre ignorance des conditions expérimentales (Ranke [25] ; Bosse [5] ; Kerner [16] ; Bohland [4]) et c'est grand dommage vu les prodigieuses restrictions d'acide urique, de 50 à 90 p. 100, qui y sont signalées. Mais les travaux sur l'homme de Horbaczewski, les sujets étant au jeûne [14], ceux de Prior [24], de Noorden et Zuntz [20] dont les conditions expérimentales ont été antérieurement définies, de Richter [26] enfin, accusent sans conteste une diminution d'acide urique dont l'ampleur, variable suivant les auteurs, se traduit par des chutes oscillant entre les valeurs extrêmes de 11 et 100 p. 100. Kumagawa [18], sur le chien, retrouve le même phénomène : n'enregistre-t-il pas en effet un abaissement de 50 p. 100 du taux de l'acide urique ? Tous ces résultats sont obtenus pour des doses s'étageant entre 0,3 g. et 1,5 g. et s'élevant exceptionnellement à 4 g. Toutefois, deux notes discordantes viennent rompre cet accord quasi unanime : celle de Ogawa [21] qui, chez le chien, n'observe aucune modification de l'ensemble des déchets puriques ; celle de Jansen [15] qui, chez l'homme, constate un accroissement du rejet d'acide urique.

XXX. — *Corps créatiniques.* — Les recherches dans ce domaine sont à peine ébauchées. La créatine fait l'objet d'une unique détermination de Arokawa [1] qui la trouve invariable. Quant à la créatinine, deux observations seules la mentionnent. Kerner [16], dont nous savons le travail fort critiquable, la trouve fixe, alors qu'elle s'abaisse pour Arokawa [1].

b) **Action de la quinine sur des sujets anormaux.**

Ces études, beaucoup moins abondantes que les précédentes, sont loin d'avoir le même intérêt physiologique, puisqu'elles s'effectuent dans des conditions aberrantes. Toutefois, les résultats acquis sur l'homme atteint de typhus, de fièvre tierce, ou chez le chien infecté de trypanosomes se superposent à ceux que nous venons de détailler.

α. *La quinine abaisse la grandeur de la dépense azotée globale.*

A vrai dire, seul le travail de Deucker [7] déterminant le bilan de ses malades pourrait nous en convaincre. Les troubles digestifs signalés par Sassetzky [28] et le manque de soin du

travail de Hirsch [13] nous contraignent à ne tenir aucun compte de leurs résultats.

β. *La quinine abaisse le taux d'acide urique urinaire.*

Seule une observation a été faite sur lui-même par Hammond [9], atteint de fièvre tierce, dans des conditions expérimentales inconnues de nous.

Au total, d'une trentaine de travaux, une dizaine tout au plus résistent à la censure d'une première analyse. Amoindrissement incontestable du métabolisme azoté global chez l'homme comme chez l'animal, chez le sujet sain comme chez l'anormal, telle est la conséquence certaine, selon eux, de l'administration de la quinine. De plus, feraient entre autres les frais de cette restriction, deux substances particulièrement sensibles à ce médicament : l'urée d'une part et l'acide urique de l'autre. Telles sont, en définitive, les conclusions qui se dégagent de 72 années d'effort.

B. — LES HYPOTHÈSES.

Pour d'accord que soient bon nombre d'auteurs sur l'existence d'une chute du métabolisme azoté, cet accord cesse de régner entre eux quant à l'allure qu'elle affecte. Or, ce n'est point là chicane de détail mais bien, au contraire, question capitale dont la réponse orientera vers des interprétations antagonistes la connaissance du mode d'action de la quinine. En voici deux exemples.

Et tout d'abord, la limitation du métabolisme azoté est-elle, ou non, compensée lors de la suppression du médicament par une hausse ? S'il en est bien ainsi, comme le croit Deucker [7], s'appuyant il est vrai sur le comportement de sujets anormaux, n'est-ce point la preuve d'une activité secondaire purement rénale de la quinine ? Le médicament contribuant à ralentir l'excrétion de la totalité des déchets azotés. Si, en revanche, comme l'affirment formellement la quasi totalité des travaux, il y a retour pur et simple de la grandeur de la dépense azotée aux valeurs initiales de la prépériode, la certitude n'est-elle point apportée d'une intervention directe de la quinine sur les processus gouvernant précisément cette grandeur de la dépense ?

Quant à la nature plus intime de cette intervention, c'est justement le second exemple qui va nous procurer l'occasion de la pénétrer. Sur le moment exact où se situe la chute, tant du

métabolisme azoté global que celle de l'un de ces constituants, trois opinions se heurtent. Soit que cette chute s'effectue simultanément à l'administration de la quinine et cesse quand on suspend celle-là (Bosse [5] ; Kumagawa [18] ; Prior [24]) ; soit qu'elle persiste un certain temps encore après la suppression du médicament (Noorden et Zuntz [20] ; Bohland [4] ; Deucker [7] ; Hiromatsu [12]) ; soit qu'enfin, fait d'apparence paradoxale, elle n'apparaisse précisément qu'à ce stade (Richter [26]). Or, si la diminution d'acide urique, étudiée en l'occurence, est parallèle à celle classiquement observée des globules blancs et qu'elle est concomitante à l'administration de la quinine (Daniel [6] ; Richter [26] ; Horbaczewski [14]), voilà qui renforcera la théorie de Horbaczewski d'une origine leucocytaire de ce déchet ultime du métabolisme purique. Dans le cas contraire, cette interprétation devient hasardeuse (Richter [26]). Pour Bohland [4], ce problème ne se pose même pas puisqu'il n'observe jamais aucune diminution de leucocytes.

Ne peut-on trouver une explication plus satisfaisante et plus générale non point seulement de la chute de l'acide urique mais de celle du métabolisme azoté global ? La quinine, on le sait, entrave les oxydations cellulaires, elle inhibe les opérations enzymatiques, suspendant par exemple la fermentation alcoolique chez les levures, supprimant l'action de la pepsine (Zuntz [33] ; Hefter [11]). Ne peut-on alors concevoir, comme le fait Starkenstein [31] en 1939 reprenant les vues de Boeck [3], Richter [26], Bohland [4], Noorden et Zuntz [20], que le ralentissement du métabolisme qui apparaît, dit Starkenstein, principalement dans un abaissement du métabolisme des protides, tire son origine d'une inhibition partielle, au sein de la cellule, des processus d'oxydo-réduction ainsi que des actions enzymatiques ? La quinine, antipyrétique, agirait ainsi à l'inverse des substances pyrétiques telles que les dinitrophénols stimulant au contraire les oxydations cellulaires.

Tels sont brièvement résumés les faits et les hypothèses suivant lesquels la quinine freine le métabolisme azoté. Chute qui viserait tout spécialement deux facteurs de ce métabolisme particulièrement sensibles à l'action du médicament, l'urée et l'acide urique. Quant à l'origine d'une semblable limitation, il faut l'attribuer, soit à une paresse d'excrétion rénale, soit à une intervention inhibitrice initiale sur les processus d'oxydo-réduction et les opérations enzymatiques cellulaires.

Analyser les trois autres conceptions du mode d'action de la

quinine sera chose rapide, les faits sur lesquels elles s'appuient étant très restreints ; ceux-ci, comme ceux que nous venons d'exposer sont, notons-le, soit anciens, soit modernes.

2° *La quinine augmente le métabolisme azoté.*

Hausse de la dépense azotée globale ; elle se manifeste tant chez les animaux sains, poules (Jansen [15]) et lapins (Hiromatsu [12]), que chez des malades atteints de typhus (Bauer et Kunstle [2]). Mais faible est le crédit que l'on peut accorder à ces faits à la fois parce que nous en ignorons les conditions expérimentales et parce que leur signification est rendu délicate par les troubles digestifs (Jansen [15] ; Bauer et Kunstle [2]). Ici encore, répondent à cette action stimulante les deux mêmes termes ultimes du catabolisme azoté : l'urée, dans un travail d'Oppenheim [22], digne de foi, où l'auteur se place à l'équilibre azoté, s'élève rapidement de 11 à 17 p. 100 ; quant à l'acide urique, c'est Jansen [15] qui en signale l'accroissement.

Ainsi donc, trop médiocrement étayée de faits fragmentaires et insuffisants, la notion d'une augmentation de la grandeur de la dépense azotée paraît bien peu solide pour rivaliser avec celle, si richement documentée, d'une chute de cette même grandeur.

3° *La quinine est sans action sur le métabolisme azoté.*

L'étude la plus complète et la plus minutieuse est celle de Hardikar [10]. L'auteur utilise toujours des sujets sains, hommes ou animaux, et parmi ceux-ci chiens et lapins. Aux premiers, il administre des doses quotidiennes de 1 à 2 g. et de 0,02 g. à 0,05 g. kg./24 h. aux seconds. Or, conclut Hardikar [10], la quinine, quand bien même ce serait à des doses toxiques, n'entraîne aucune modification de l'azote urinaire total, ni de l'urée et de NH_3 et pas davantage de la créatinine. L'ensemble de ces éléments, les seuls étudiés par lui, sont parfaitement indifférents au médicament, aussi bien lors de son administration qu'après sa suppression. Ce sont là des faits qui confirment catégoriquement ceux antérieurement acquis. Déjà, en effet, en 1859, Koester [17] s'opposant timidement à la conception classique d'une action restrictive de la quinine, trouve en opérant sur lui-même le médicament sans influence sur l'azote total et les facteurs qu'il englobe. Plus tard, Schroeder [29], sur des rats à l'équilibre azoté, et Pohl, [23] sur des chiens recevant une diète azotée, retrouvent cette même insensibilité à la qui-

nine et cela, précise Schroeder [29], même pour des doses toxiques. Une unique détermination due à Pohl [23] montre constant le taux d'allantoïne alors qu'apparaîtrait un peu d'acide urique.

Cette conception, à l'inverse de la précédente, peut dangereusement, pour celle d'une influence limitatrice de la quinine, s'affronter avec cette dernière car elle se fonde sur des données parfaitement correctes.

4° *La quinine exerce une action inconstante sur le métabolisme azoté.*

C'est à deux seules observations, l'une de Unruh [31 *bis*] en 1869 sur l'homme anormal fiévreux ou syphilitique, l'autre de Rosenthal et Lipschitz [27] en 1926 sur le chien au jeûne que fait appel cette dernière interprétation du rôle de la quinine.

II. — Examen critique.

Ne peut-on tout d'abord trouver un subterfuge permettant d'exalter l'activité de la quinine afin de faire apparaître avec certitude son mode d'action et d'abolir ainsi cette troublante accumulation d'explications disparates ?

Une tentative concernant le sort de l'acide urique fut faite.

Ne pourrait-on espérer préciser et renforcer l'action de la quinine sur le métabolisme purique tout particulièrement en exagérant celui-ci par un apport extérieur de substances riches en acide nucléinique, telles que le thymus ? Tel fut le but de Bohland [4] et Daniel [6] sur l'homme, de Mendel et Brown [19] sur le chat. Or, selon les deux premiers, aucune modification n'apparaît dans le rejet de l'excédent d'acide urique ; toutefois, d'après Bohland [4], on peut observer une certaine limitation du taux d'acide urique à condition d'administrer la quinine deux ou trois jours avant le thymus. C'est également une chute de ce déchet qu'enregistrent Mendel et Brown. Ainsi donc, cet essai, loin de régler la question du mode d'action de la quinine, ne contribue qu'à mettre aux prises les deux conceptions les plus solidement étayées d'expériences excellentes : celle d'une limitation du métabolisme azoté sous l'influence de la quinine et celles d'une indifférence totale à son intervention.

Ainsi, arrivée au terme de notre examen, bien mystérieux encore nous apparaît le rôle de la quinine sur le métabolisme azoté et cela en raison même de l'abondance d'explications contradic-

toires. A quelles causes attribuer ces multiples antagonismes si décevants et si troublants ? Elles semblent, *a priori*, être doubles ; les unes, d'origine extrinsèque, concernant des modalités techniques ; les autres ayant trait à la physiologie du métabolisme azoté. Examinons-les successivement.

1° *Divergences relevant de modalités opératoires.*

Au premier chef, les divergences peuvent provenir de la *quantité* de quinine administrée et, de fait, n'est-ce pas pour de fortes doses seules que Hiromatsu [12] et Arokawa [1] observent une chute du métabolisme azoté tandis que s'inverse l'action (Hiromatsu [12]) ou qu'elle s'annule (Arokawa [1]) pour des doses faibles ? Cependant ce facteur capital ne semble pas capable, à lui seul, de trancher les différends. En effet, Prior [24] comme Hardikar [10], accroissant progressivement, à dessein, les quantités de quinine administrées jusqu'à atteindre des concentrations toxiques, trouvent invariablement, le premier une chute, le second un état stationnaire du métabolisme azoté.

La nature du sel de quinine n'est certainement pas indifférente ; l'ordre de toxicité décroissante étant le suivant : sulfate, bromhydrate, chlorhydrate. Mais c'est ce dernier sel qui est presque exclusivement utilisé.

D'une importance primordiale est aussi *la voie d'absorption* par laquelle pénètre le médicament. Et l'on peut être en droit de s'attendre à des réactions différentes de l'organisme selon que sa pénétration sera immédiate, réalisée par exemple par injection intrapéritonéale, ou médiate telle qu'on l'obtient par injection sous-cutanée ou ingestion. Cependant, Hardikar [10] variant à dessein le mode d'administration aboutit toujours au même résultat.

Enfin, *la répartition de la dose dans le temps* et *la durée de l'expérience* ne sont point facteurs à négliger. Pourtant, en les modifiant, Prior [24] et Hardikar [10] ne changent pas leurs positions respectives. Mentionnons deux points à ce sujet. Tout d'abord, Noorden et Zuntz [20] signalent un retour spontané de la dépense azotée à sa valeur initiale quand l'administration de quinine s'étend sur de nombreux jours. Hardikar [10], en outre, étonné de l'impassibilité de cette dépense à l'égard de la quinine, recherche si les modifications subies ne sont point fugaces. Mais la détermination heure par heure de la dépense azotée après absorption du médicament confirme ses constatations antérieures.

Fait surprenant, aucun de ces facteurs qu'il importe tant de préciser ordinairement, ne semble influencer grandement l'activité de la quinine. Qu'ils ne soient point identiquement les mêmes ne nous permet donc pas de comprendre les interprétations divergentes de cette activité. Peut-être les causes en sont-elles plus profondes et gisent-elles dans la physiologie même du métabolisme azoté.

2° *Divergences relevant des aspects du métabolisme azoté.*

La première relève de *la physiologie propre de l'espèce animale.* Les diverses espèces ont souvent, en effet, des sensibilités très différentes à tel produit, à telle action physiologique. « Les mécanismes physiologiques les plus fins peuvent être entièrement différents d'une espèce à l'autre ». C'est ainsi qu'entre un rat et un lapin il y a de multiples cas où les réactions sont différentes. Cependant chaque conception fait appel à des expériences effectuées sur les espèces animales les plus variées.

Reste alors une ultime ressource pour percer l'énigme de cette abondance de conceptions, c'est d'en attribuer la cause au *régime alimentaire.* Il n'est, en effet, pas une expérience citée qui ne fasse appel à un régime dans lequel la dépense azotée ne soit banale, variable et contingente ; que ce régime soit le jeûne ou l'équilibre azoté. Instable, masquant par sa grandeur la médiocrité de la dépense spécifique, par sa prépondérance d'urée, les variations possibles des différents facteurs de cette dépense spécifique, cette base d'étude risque de fausser ou de laisser échapper une intervention de la quinine.

Il nous a paru, en conséquence, indispensable de reprendre l'étude de l'action de la quinine dans les conditions suivantes :

Utiliser une base expérimentale, fixe, stable et rationnelle, c'est-à-dire se placer au niveau minimum de la D.A.E.S. ;

Faire appel exclusivement à l'animal, en l'occurence le rat, ceci parce que l'allantoïne ne jouissant pas des mêmes propriétés physiques que l'acide urique, il sera aisé de discriminer une action purement rénale d'excrétion d'une intervention dans la formation des déchets puriques ;

Etendre, ce qui n'a pas davantage été fait, l'étude du retentissement de l'action de la quinine à la totalité des représentants du métabolisme azoté.

§ 2. — Résultats expérimentaux.

L'excrétion quotidienne moyenne de la totalité des éléments de la D.A.E.S. dans les trois périodes expérimentales — prépériode, période fondamentale et postpériode — est rapportée dans le Tableau I. Dans le Tableau II, on trouvera réunies les variations subies principalement par les trois groupes de métabolisme qu'englobe la dépense totale, à savoir : les métabolismes protidique, purique et celui des corps créatiniques. Enfin, la répartition des excreta à l'intérieur des deux premiers métabolismes est consignée dans le Tableau III.

Regrettant dans un cas (Rat 1, Tableau I) l'inexactitude de la détermination des corps puriques ou même leur absence dans d'autres cas (Rats 2 et 3, prépériode, Tableau I), nous avons néanmoins passé outre ces imperfections ou ces lacunes pour constituer le Tableau II. Plutôt qu'omettre de mentionner les grandeurs qu'entachent d'erreurs ces défauts, et tout particulièrement l'azote indéterminé, il nous a paru préférable de conserver les premières, rappelant simplement suivant les cas par les signes $<$ ou $>$ qu'elles ne sont point rigoureusement exactes. Mêmes imprécises, ces valeurs rendent bien compte, en effet, de l'orientation qu'elles subissent tout au long de l'expérience.

Raccourcissant sensiblement la technique d'analyse, spécialement celle de l'allantoïne, nous options préférentiellement pour l'emploi du chloroforme comme antiseptique. Or, parfait en hiver, il est insuffisant dès que la température s'élève, les urines fussent-elles conservées à la glacière entre les mesures. C'est là, les Rats 1, 2 et 3 étant expérimentés en Juin, l'origine du chiffre anormalement faible d'urée pour le 2^e animal (4, 82 ; Tableau I). Immédiatement alertée par cette valeur aberrante, nous avons, à partir du 3^e jour de la première période à quinine et jusqu'à la fin de l'expérience, substitué cyanure au chloroforme. Le premier seul a été utilisé lors des récoltes urinaires des Rats 4, 5 et 6.

S'il eut été peu scrupuleux de passer sous silence ces divers accidents expérimentaux, il serait injuste, en revanche, que leur présence jetat le discrédit sur la validité de nos résultats. Il n'en doit point être ainsi : d'une part, en effet, en ce qui concerne plus particulièrement les Rats 1, 2 et 3, la confrontation des valeurs de tous les déchets lors d'utilisation de chloroforme (prépériode) et de cyanure (pour toute la fin de l'expérience) ne révèle aucune différence anormale, hormis l'unique relative à

l'urée et relatée ci-dessus. D'autre part, la réponse des six Rats à l'administration de la quinine est la même.

Déjà heureuse de nous être procurée de la quinine, très rare à cette époque, nous n'avons pu choisir le sel le plus adéquat à nos recherches. Ces dernières utilisent donc, non le chlorhydrate, mais le bromhydrate, malheureusement plus toxique et moins soluble. Etant connu (Zunz [33]) que ce dernier sel renferme 76,61 p. 100 de quinine, les doses administrées ont toujours été évaluées en quinine. Quant à leur grandeur, des tâtonnements préliminaires ont fixé les valeurs aux limites submortelles de 100 mg./kg. 24 h. Et, de fait, le Rat 4 ne survit pas à six jours de ce traitement. Si, dans ces conditions, les animaux se révélaient insensibles à l'action de l'alcaloïde, il n'en faudrait donc point chercher la cause dans une dose quantitativement insuffisante. Voisines de celles de Schroeder [29], dont nous confirmons les résultats, nos doses sont de beaucoup supérieures à celles de Hardikar [10] dont nous partageons également la manière de voir quant à l'action de la quinine sur le métabolisme azoté.

Que ce soit sous l'effet de l'ion Brome ou de l'alcaloïde lui-même, les Rats 1, 2 et 3 manifestèrent tous, lors de la première injection du médicament, la même réaction : dix minutes après l'administration de la quinine, ils s'affaissent dans leur cage comme frappés de faiblesse profonde, leurs pattes ne pouvant plus supporter le poids de leur corps. Est-ce à rapprocher de l'aspect « hébété » que trouve Gottlieb [8] à des lapins soumis au même sort ? Abandonnés le soir dans un état désespéré, nous retrouvons le lendemain nos trois sujets en parfaite forme ; néanmoins, afin de leur éviter répétition de semblables secousses, nous fractionnons dorénavant la dose en deux, une moitié donnée le matin, l'autre le soir. Précautions insuffisantes puisque le Rat 3, au bout de 4 jours, est victime à nouveau de cette sorte de syncope. C'est ce qui nous a décidée, dans une deuxième phase de la période fondamentale, à réduire de moitié environ la dose de quinine, sans cesser pour cela d'en fractionner l'administration. Est-ce témoignage de résistance individuelle, est-ce le fait d'avoir d'emblée réparti en deux le don du médicament, toujours est-il que les Rats 4, 5 et 6 n'offrent à aucun moment ces signes inquiétants de défaillance, En réponse à l'administration de quinine répétée plusieurs jours de suite, les animaux maigrissent alors même que leur appétit se maintient comme c'est le cas des trois premiers (Tableau I). Chute de poids qui est l'indice d'un trouble passager puisque tous les sujets remontent à nouveau la pente dans la postpériode.

TABLEAU I. — *Action de la quinine sur la répartition d*
(Le régime glucidique est toujours commenc

Nature de la période	Durée de la période	Poids du sujet		Volume urinaire	N total	N urée
		initial	terminal			
	jours	g.	g.	cm³	mg.	mg.
						Rat 1 (♂
Prépériode	4	250	250	25	60,50	27,15
1re période à quinine (100 mg./kg. 24 h.)	4	250	250	52	71,31	18,42
2e période à quinine (52 mg./kg. 24 h.)	2	250	228	40	55,50	19,40
Postpériode	6	228	238	36	50,33	17,91
						Rat 2 (♀
Prépériode	4	172	172	56	32,50	4,82(
1re période à quinine (100 mg./kg. 24 h.)	4	172	168	43	46,37	9,37
2e période à quinine (52 mg./kg. 24 h.)	2	168	160	26	37,50	10,65
Postpériode	6	160	158	31	33,43	9,62
						Rat 3 (♀
Prépériode	4	198	192	35	40,0	11,90
1re période à quinine (88 mg./kg. 24 h.)	4	192	185	50	50,22	15,12
2e période à quinine (49 mg./kg. 24 h.)	2	185	168	18	55,0	25,40
Postpériode	6	168	175	46	45,83	17,47
						Rat 4 (♀
Prépériode	6	161	150	20	26,0	4,90
Période à quinine (*) (100 mg./kg. 24 h.)	6	150	90	22	28,7	5,48
					Rat 5 (♀) (température = 18°, les 2 premières	
Prépériode	6	162	156	28	26,58	6,83
Période à quinine (100 mg./kg. 24 h.).	6	156	120	37	37,25	10,43
Postpériode	8	120	155	29	31,50	7,71
					Rat 6 (♀) (température = 18°, les 2 premières	
Prépériode	6	160	156	25	27,50	4,10
Période à quinine (100 mg./kg. 24 h.).	6	156	130	33	33,58	10,43
Postpériode	6	130	152	34	28,60	3,41

((*) Le sujet meurt à la fin de la période).

urinaire dans la dépense azotée endogène spécifique.
à 10 jours avant le début des mesures).

N aminé mg.	N de NH_3 mg.	N allantoïne mg.	N des corps puriques mg.	N créatinine mg.	N créatine mg.	N indéterminé mg.	Oservations Appétit du sujet	Température rectale
température = 15°5).								
0,74	7,95	14,68	0,15 (?)	1,10	1,75	6,98	bon	
2,22	3,82	10,70	0,35	1,27	1,87	32,66	excellent	
2,74	7,20	13,81	0,30	1,20	1,40	9,45	bon	
2,95	7,33	10,76	1,0	1,16	1,31	7,91	assez-bon	
température = 15°5).								
1,22	8,38	8,22	—	1,0	1,22	< 7,64	bon	
2,14	5,20	9,53	0,42	1,02	1,87	16,82	bon	
2,74	6,0	9,65	0,90	1,10	1,25	5,21	assez-bon	
2,14	6,10	10,53	0,73	1,15	1,38	1,78	assez-bon	
température = 15°5).								
1,30	6,97	7,32	—	1,0	1,55	<10,0	bon	
2,74	6,37	8,77	0,40	1,37	2,02	13,33	bon	
2,60	5,40	16,66	0,50	1,2	1,30	2,0	mauvais	
2,39	5,20	10,48	0,86	1,13	1,38	6,92	assez-bon	
température = 18°).								
2,88	3,20	8,76	0,70	1,0	0,71	4,85	bon	36° 1
2,89	2,33	7,10	0,60	1,1	1,1	8,2	très médiocre	37° 0
périodes ; 16°, dans la postpériode).								
2,44	3,50	7,83	0,66	0,96	1,20	3,16	excellent	36° 4
2,50	5,33	10,31	0,80	1,0	1,30	5,56	très médiocre	37° 0
2,36	4,43	8,0	0,33	1,0	1,43	6,24	moyen	36° 9
périodes ; 16° dans la postpériode).								
2,49	3,26	9,10	0,62	1,10	0,98	6,85	excellent	36° 3
3,04	3,13	8,76	0,75	1,10	1,0	5,35	médiocre	37° 9
2,93	4,55	8,41	0,40	1,03	1,50	6,37	excellent	37° 0

§ 3. — Discussion des résultats.

1° Grandeur de la dépense azotée totale.

Incontestablement, c'est d'une façon identique que réagissent à l'administration de quinine, nos six animaux : pour une dose de 100 mg./kg. 24 h. tous accroissent leur dépense azotée.

Une unanimité si parfaite de comportement que ne vient amoindrir aucune exception est sans doute un fait qui mérite d'être retenu. Il n'en faudrait point cependant s'en exagérer l'importance. En effet, pour constante que soit l'augmentation d'usure, elle n'en demeure pas moins quantitativement limitée. Assez importante, de 40 p. 100 chez le Rat 2 (1re période à quinine, Tableau II), elle n'atteint même point 30 p. 100 chez les Rats I (1re période à quinine) et 5 (Tableau II). Qu'est-ce, en regard des sautes prodigieuses d'excrétion azotée de l'ordre de 150 p. 100 qu'occasionnait la phénosafranine ou de celles, honorables, provoquées par le pyrogallol ? Et cela d'autant plus que l'ampleur de la hausse de la D.A.E.S. peut être plus réduite encore que n'en témoignent les valeurs ci-dessus : c'est ainsi que l'excrétion azotée n'excède pas de 20 p. 100 les périodes témoin chez les Rats 3 (1re période à quinine) et 6 (Tableau II) et qu'elle est tout juste de 10 p. 100 chez le Rat 4 (Tableau II).

Dénuée de fougue, l'exagération de la dépense est privée également de ténacité. Elle paraît, en effet, essentiellement passagère. De cette inconstance que ne laissent point transparaître les valeurs moyennes calculées, les déterminations faites au jour le jour en apportent de saisissants témoignages. Les chiffres ci-dessous en fournissent quelques exemples :

Rats	Grandeur de la D. A. E. S. en valeur absolue (mg.)			
	Période témoin	Période fondamentale		
N°	—	I	II	III
—	(moyenne des pré et postpériodes	moyenne de toute la période	moyenne des 2 premiers jours	moyenne des 2 derniers jours
1	55,41	71,31	86,2	62,0
2	32,96	46,37	55,0	38,2
3	42,91	50,22	56,2	44,2
4	26,0	28,70	37,50	25,75

Ainsi donc le surcroît de dépense azotée serait tout entier circonscrit aux deux premiers jours de la période principale. L'effet de surprise évanoui, l'organisme retourne à son économie

TABLEAU II. — *Action de la quinine sur la grandeur et la réparation de la dépense azotée.*

Nature de la période	Volume urinaire	D.A.E.S. totale	Métabolisme protidique	Métabolisme purique	Métabolisme des corps créatiniques — N créatinine	Métabolisme des corps créatiniques — N créatine	N indéterminé
Rat 1.							
Prépériode	25	60,50	35,84	> 14,83(*)	1,10	1,75	< 6,98
Postpériode	36	50,33	28,19	11,76	1,16	1,31	7,91
Moyennes des pré et postpériodes	30	55,41	32,01	> 13,29	1,13	1,53	< 7,44
1re période à quinine (100 mg./kg. 24 h.)	52	71,31	24,46	11,05	1,27	1,87	32,66
Différence en valeur absolue	+ 22	+ 15,90	— 7,55	>— 2,24	+ 0,14	+ 0,34	<+ 25,22
Différence en p. 100	+ 73	+ 28,60	— 23,5	>—16,8	+12,3	+22,1	<+338
2e période à quinine (52 mg./kg. 24 h.)	40	55,50	29,34	14,11	1,20	1,40	9,45
Différence en valeur absolue	+ 10	0	— 2,67	<+ 0,82	+ 0,07	— 0,13	>+ 2,01
Différence en p. 100	+ 33	0	— 8,3	<+ 6,1	+ 6,1	— 8,4	>+ 27,0
Rat 2.							
Prépériode	56	32,50	14,42	> 8,22(**)	1,0	1,22	< 7,64
Postpériode	31	33,43	17,86	11,26	1,15	1,38	1,78
Moyennes des pré et postpériodes	43	32,96	16,14	> 9,74	1,07	1,30	< 4,71
1re période à quinine (100 mg./kg. 24 h.)	43	46,37	16,71	9,95	1,02	1,87	16,82
Différence en valeur absolue	0	+ 13,41	+ 0,57	<+ 0,21	— 0,05	+ 0,57	>+ 12,11
Différence en p. 100	0	+ 40,6	+ 3,5	<+ 2,1	— 4,6	+43,8	>+257
2e période à quinine (52 mg./kg. 24 h.)	26	37,5	19,39	10,55	1,1	1,25	5,24
Différence en valeur absolue	— 17	+ 4,54	+ 3,25	<+ 0,81	+ 0,03	— 0,05	>+ 0,50
Différence en p. 100	— 39	+ 13,7	+ 20,1	<+ 8,3	+ 2,7	— 3,8	>+ 10,6
Rat 3.							
Prépériode	35	40,0	20,17	> 7,32(**)	1,0	1,55	< 10,0
Postpériode	46	45,83	25,06	11,34	1,13	1,38	6,92
Moyennes des pré et postpériodes	40	42,91	22,61	> 9,33	1,06	1,46	< 8,46
1re période à quinine (88 mg./kg. 24 h.)	50	50,22	24,33	9,17	1,37	2,02	13,33
Différence en valeur absolue	+ 10	+ 7,31	+ 1,62	>— 0,16	+ 0,31	+ 0,56	<+ 4,87
Différence en p. 100	+ 33	+ 17,0	+ 7,1	>— 1,7	+29,2	+38,03	<+ 57,5
2e période à quinine (49 mg./kg. 24 h.)	18	55,0	33,40	17,1	1,2	1,3	2,0
Différence en valeur absolue	— 22	+ 12,09	+ 10,79	<+ 7,77	+ 0,14	+ 0,16	>— 6,46
Différence en p. 100	— 55	+ 28,1	+ 47,6	<+82,9	+13,1	—10,9	>— 76,3

(*) Les corps puriques sont très faibles.
(**) Les corps puriques manquent.

TABLEAU II (*suite*). — *Action de la quinine sur la grandeur et la répartition de la dépense azotée.*

Nature de la période	Volume urinaire	D.A.E.S. totale	Métabolisme protidique	Métabolisme purique	Métabolisme des corps créatiniques		N indéterminé
					N créatinine	N créatine	
Rat 4 (100 mg./kg. 24 h.).							
Prépériode	20	26,0	10,98	9,46	1,0	0,71	4,85
Période à quinine	22	28,70	10,60	7,70	1,1	1,1	8,2
Différence en valeur absolue	+ 2	+ 2,7	— 0,38	— 1,76	+ 0,1	+ 0,39	+ 3,35
Différence en p. 100	+ 10	+ 10,3	— 3,4	— 18,8	+10	+54,9	+ 69,0
Rat 5 (100 mg./kg. 24 h.).							
Prépériode	28	26,58	12,77	8,49	0,96	1,2	3,16
Postpériode	29	31,50	14,50	8,33	1,0	1,43	6,24
Moyennes des pré et postpériodes	28	29,04	13,63	8,41	0,98	1,31	4,70
Période à quinine	37	37,25	18,26	11,11	1,0	1,3	5,56
Différence en valeur absolue	+ 9	+ 8,21	+ 4,63	+ 2,70	+ 0,02	— 0,01	+ 1,16
Différence en p. 100	+ 32	+ 28,1	+ 33,8	+ 33,2	+ 2,0	— 0,7	+ 24,6
Rat 6 (100 mg./kg. 24 h.).							
Prépériode	25	27,5	9,85	9,72	1,1	0,98	6,85
Postpériode	34	28,6	10,89	8,81	1,03	1,5	6,37
Moyennes des pré et postpériodes	29	28,0	10,37	9,26	1,06	1,24	6,61
Période à quinine	33	33,58	16,60	9,51	1,1	1,0	5,35
Différence en valeur absolue	+ 4	+ 5,58	+ 5,23	+ 0,25	— 0,04	— 0,24	— 1,26
Différence en p. 100	+ 13	+ 19,6	+ 40,1	+ 2,6	— 3,7	—19,3	— 19,3

normale. Il n'aurait point manqué d'intérêt, à cet égard, de faire porter nos analyses non sur la récolte de 48 heures, mais sur celle d'un jour seulement afin de délimiter plus étroitement encore la durée de persistance de l'augmentation de la D.A.E.S. D'autres faits, cependant, parlent plutôt en faveur, non comme nous le laissions entendre à l'instant, d'une hausse de la dépense azotée limitée aux premiers jours mais plutôt d'une apparition épisodique de cette dernière. Si au Rat 4 paraît s'appliquer la première modalité, les quatre derniers jours de la période fondamentale accusant un retour parfait aux valeurs de D.A.E.S. ; celles-ci, en revanche, subissent des fluctuations tout au long de cette même période chez les Rats 5 et 6. C'est ce que montre le relevé des valeurs quotidiennes :

	Grandeur de la D. A. E. S. en valeur absolue (mg.)		
Rats N°	(2 jours)	(2 jours)	(2 jours)
	I	II	III
6	39	28	38
5	43	27	41

Dans ces conditions, rien ne prouve que les mêmes oscillations n'eussent point fait leur apparition chez les Rats 1, 2 et 3 si l'administration des 100 mg./kg. 24 h. de quinine avait dépassé une durée de quatre jours. Si les Rats l'eussent supportée, il eut donc été intéressant de prolonger davantage l'administration des médicaments afin de préciser avec netteté le cours et l'allure de cette hausse de D.A.E.S. Quoiqu'il en soit des modalités qu'affecte cette dernière, il importe seulement de retenir qu'elle est tout à la fois de faible envergure et de caractère éphémère. De ce fugace accroissement d'usure, la comparaison des valeurs de D.A.E.S. respectivement dans les pré- et postpériodes apporte une nouvelle preuve :

	Grandeur de la D. A. E. S. en valeur absolue (mg.)	
Rats N°	prépériode	postpériode
2	32,50	33,43
3	40,0	45,83
6	27,50	28,60

L'identité de ces valeurs témoigne bien de toute absence d'une activité prolongée ou retardée de la quinine sur le métabolisme azoté. A quelles causes rapporter cette exagération passagère de la dépense azotée ?

Sans doute l'appétit des Rats 4, 5, 6 (Tableau I), excellent dans

la période témoin, n'est plus que très médiocre dans la période fondamentale. Mais l'idée que l'excrétion accrue d'azote, simultanément observée, puisse relever de la succession d'un jeûne presque complet à l'inanition protéique est à rejeter. Très légèrement augmentées seulement, les valeurs d'azote total sont bien celles de la D.A.E.S. Ainsi donc, si faibles que soient les quantités ingérées par ces trois rats, elles les mettent à l'abri de causes contingentes de dépense azotée. Le facteur appétit est d'autant plus hors de cause que les Rats 1, 2 et 3 ne se départissent pas du leur, qui est excellent, alors qu'ils manifestent, eux aussi, une exagération de dépenses (Tableau I). Celle-ci ne peut-elle alors être liée à la grandeur du volume urinaire ? Sans doute, en effet, la quinine paraît provoquer une diurèse assez considérable pouvant dépasser de 13 p. 100 le niveau normal (Rat 1, 1re période à quinine, Tableau II). Mais, outre que ce n'est point là une réaction constante - ne peut-on en effet relever des chutes de 39 p. 100 et 55 p. 100 du volume urinaire (Rats 2 et 3, 2e période à quinine, Tableau II) ? —, l'étude des diurétiques nous a précisément démontré que ce dernier, fut-il accru de 70 p. 100, n'entraîne qu'une minime augmentation de D.A.E.S. de l'ordre de 5 p. 100.

Le surplus d'azote rejeté n'est point non plus imputable à un trouble d'élimination rénale, ce que prouve tout au moins l'absence d'albumine dans les urines (Rats 4, 5 et 6).

Pas davantage enfin, l'excédent de dépense ne tire son origine d'un trouble apporté par la quinine à l'équilibre thermogénétique des Rats. Sans vouloir — problème tout autre que celui qui nous préoccupe et du reste très travaillé - étudier l'action de la quinine sur la température, c'est par curiosité pure que nous avons pris au jour le jour celle de nos animaux. Etant connu que leurs fluctuations sont, dans une certaine mesure, dépendantes de celles de la température extérieure, cette dernière fut également notée. Les résultats ne sont point inattendus. Le médicament apparaît sans action sur les sujets normaux (Rat 5, Tableau I) ; tout au plus, partageant cette propriété avec d'autres antipyrétiques (Zuntz [33]) pourrait-il parfois élever légèrement la température (Rat 6, Tableau I). Sans qu'il soit besoin, pour ne point surcharger, d'en fournir d'exemples, signalons simplement que l'examen, non plus des valeurs moyennes, mais des valeurs quotidiennes, met clairement en évidence l'indépendance des oscillations, légères toutes deux, de la température et de la dépense azotée.

Ainsi donc, étant éliminés tous ces facteurs contingents, il semble bien que l'accroissement de la dépense azotée soit le fait d'une activité propre du médicament. Resterait encore à savoir si ce coup de fouet, stimulant ainsi le métabolisme azoté, est spécifique de l'alcaloïde quinine ou n'est point simplement la conséquence banale de la pénétration dans l'organisme d'une substance en concentration déjà toxique. Il ne semble point qu'il y ait parallélisme étroit entre la dose de quinine administrée et l'intensité avec laquelle l'organisme y répond. En effet, si, pour une dose réduite de moitié — c'est-à-dire une cinquantaine de mg./kg. 24 h. — le Rat 1 voit sa D.A.E.S. inchangée, en revanche celle-ci augmente de 13 et 28 p. 100 chez les Rats 2 et 3 (2e période à quinine, Tableau II), élévation de même ordre que celle produite avec les doses de 100 mg/kg. 24 h.

Au total donc, alors que toutes causes contingentes de dépense azotée sont supprimées par la mise des animaux au niveau minimum de la D.A.E.S., la quinine, administrée plusieurs jours de suite en concentration submortelle, ne provoque qu'une exagération médiocre et fugace de la dépense azotée totale. On comprend que, de par sa médiocrité même, cette augmentation soit demeurée invisible à Schroeder [29] et Hardikar [10], masquée qu'elle était par la grandeur de l'excrétion azotée qu'occasionnait un régime protidique. C'est très vraisemblablement aussi à l'emploi d'une diète inadéquate à ce genre de recherches que l'on doit rapporter l'opinion si fréquemment émise par d'excellents travailleurs, et avec laquelle nous nous trouvons en contradiction formelle, d'une économie de la dépense azotée dont bénéficierait l'organisme sous l'effet de la quinine.

2° Le métabolisme protidique.

a) *Grandeur : Part dans la dépense totale.*

Alors qu'en règle générale la somme N Urée + N NH_3 + N NH_2 suit fidèlement les variations qualitatives et quantitatives de la D.A.E.S., le métabolisme protidique semble ici, sous l'influence de la quinine, manifester une timide velléité d'indépendance. Sans doute peut-il se trouver que, suivant l'habitude, la comparaison des valeurs en p. 100 de l'usure totale et de celle des seules protéines révèle la supériorité de la seconde sur la première. Effectivement, s'il arrive à l'excrétion azotée totale d'augmenter de 19,6 p. 100 (Rat 6, Tableau II) et de 28 p. 100 (Rat 3, 2e période à quinine, Tableau II), n'enregistrons-nous pas une

hausse plus considérable encore du métabolisme protidique, de 40,1 et 47,6 p. 100 ?

D'autres valeurs, pourtant, témoignent de la répugnance, légère il est vrai, de l'indice protidique à se soumettre avec une exactitude entière et rigoureuse aux modifications subies par la D.A.E.S. C'est ainsi que cette dernière augmente-t-elle moyennement de 17 p. 100 (Rat 3, 2e période à quinine, Tableau II) ou déjà considérablement de 40,6 (Rat 2, 1re période à quinine, Tableau II), la hausse en p. 100 du métabolisme protidique demeure très nettement inférieure puisqu'elle n'est respectivement que de 7,1 et 3,5. Bien plus, ce dernier peut se désolidariser totalement du cours et de l'allure qu'affecte la D. A. E. S. La consommation protidique ne se restreint-elle pas de 3,4 (Rat 4, Tableau II) et 23,5 p. 100 (Rat 1, 1re période à quinine, Tableau II) tandis que s'élève toujours le métabolisme azoté global de 10,3 et 28 p. 100 ? Sans que soit exclue la possibilité habituelle d'une part prépondérante prise par les protéines à la grandeur de ce dernier, la confrontation, non plus cette fois en p. 100 mais en valeur absolue, illustre bien également leur tendance à résister à la dégradation de par l'effet de la quinine. Le tableau suivant concrétise ainsi toutes les gradations qu'affecte précisément cette tendance.

Rats N°	Doses de quinine	Variation en valeur absolue (mg.) par rapport à la moyenne des périodes témoins	
		D. A. E. S.	métaholisme protidique
6	100 mg.k/g. 24 h.	+ 5,58	+ 5,23
3	49 —	+ 12,09	+ 10,79
3	88 —	+ 7,31	+ 1,62
2	100 —	+ 13,41	+ 0,57
1	100 —	+ 15,90	— 7,55
4	100 —	+ 2,7	— 0,38

Que la quinine incline, semble-t-il, à ménager, dans une faible mesure, la fragilité pourtant bien connue des protéines à toute intervention étrangère, c'est là une constatation émise avec d'autant plus de réserve et de prudence que, reposant déjà sur des valeurs d'ampleurs moyennes, elle n'est peut-être, de surcroît, que de trompeuse apparence.

En effet, qu'elle qu'en soit la nature, s'il est vrai que l'azote indéterminé est englobé parmi les éléments qui participent du catabolisme protidique, ce déchet, par son comportement, renforce celui déficient de la somme N urée + N NH_3 + N NH_2 ou

même témoigne à lui seul du lien unissant grandeur de la D.A.E.S. et intensité de la dégradation protéique. Sans vouloir multiplier les exemples, notons pourtant que si, comme nous l'avons vu précédemment, la quinine exagère à peine ou restreint légèrement au contraire le métabolisme protidique tandis que s'élève la dépense azotée globale, en compensation les augmentations en p. 100 de l'azote indéterminé sont prodigieuses, puisqu'elles peuvent atteindre 257 (Rat 2) et 338 p. 100 (Rat 1, 1re période à quinine, Tableau II). En revanche, si la somme N Urée + N NH_3 + N NH_2 assure, par sa hausse, la couverture de la quasi totalité du surplus de dépense azotée (Rat 3, 2e période à quinine et Rat 6, Tableau II), l'azote indéterminé s'efface. D'un semblable balancement, la comparaison des valeurs absolues, tel que le Tableau III permet de l'effectuer, montre clairement aussi l'évidence. Sans entraver, si légèrement soit-il le métabolisme protidique, la quinine le stimulerait donc bien plutôt dans la mesure médiocre, nous l'avons vu, où elle exagère la dépense azotée globale. Cette stimulation néanmoins, au lieu de se porter comme à l'habitude sur la somme N Urée + N NH_2 + N NH_3, aiguillonerait tout particulièrement la grandeur de l'azote indéterminée.

b) *Créatine.*

Fait curieux, la créatinurie, d'un mécanisme si délicat que toute intervention l'influence, paraît insensible à celle de la quinine. Alors, en effet, que le médicament hausse la dépense azotée totale respectivement de 28,6, 40,6, 17 et 10,3 p. 100 chez les Rats 1, 2 et 3 — tous première période de quinine — et 4 (Tableau II), la créatine ne parvient même point à doubler, comme en témoignent les chiffres suivants, la dose de quinine étant invariablement de 100 mg./kg. 24 h. :

	N. Créatine		
Rats N°	Moyenne des pré et postpériode (mg.)	Période fondamentale (mg.)	Multiplication de la créatinurie par :
1	1,53	1,87	1,3
2	1,30	1,87	1,4
3	1,46	2,02	1,3
4	0,71	1,1	1,5

Bien plus, alors même qu'augmente la D.A.E.S. (Rats 5, 6 et 3, ce dernier dans la deuxième période à quinine, Tableau II), la créatine urinaire, à l'encontre des faits habituels, loin de s'ac-

croître peut au contraire s'atténuer très légèrement. Il faut en vérité que la quinine soit bien inoffensive à l'égard du métabolisme azoté global pour que le processus si fragile qui commande la créatinurie lui demeure pratiquement indifférent.

c) *Caractères : répartition des excreta.*

Compensant ces ternes résultats, conséquences d'une bien médiocre activité de la quinine, ne peut-on espérer que se fera jour l'influence du médicament sur le métabolisme protidique par un remaniement imposé dans les proportions des éléments qui composent ce métabolisme ? Il n'en est point ainsi ; les valeurs du coefficient d'oxydation protidique témoignent simplement du lien connu qui unit le degré d'oxydation à l'abondance des matériaux à dégrader. Lien qui, dans le cas présent, se révèle assez lâche. Exception faite du Rat 6 dont la hausse du coefficient d'oxydation protidique considérable, de plus de 25 p. 100 (Tableau III), concorde avec celle, non négligeable, de 40,1 p. 100 du métabolisme protidique (Tableau II) l'augmentation de l'indice d'uréogenèse ne suivrait que de fort loin celle subie par ce métabolisme. Tandis, en effet, que ce dernier s'accroît de 47,6 p. 100 (Rat 3, 2e période à quinine, Tableau II), le premier ne le fait en valeur absolue que de 13 p. 100 (Tableau III). Son augmentation demeure même insignifiante, + 3 (Rat 5, Tableau III) alors que la somme N Urée + N NH_2 + N NH_3 dépasse de 33 p. 100 son niveau témoin (Tableau II). Il peut même se faire que demeure invariable ou même que décline légèrement l'aptitude à l'uréogenèse, tandis que l'usure protidique s'élève de 20 p. 100 (Rat 2, 2e période à quinine, Tableaux II et III). Bien plus, les Rats 1 et 4 nous fournissent des exemples d'une économie légère de l'usure protidique (Tableau II) accompagnée d'une hausse, fort médiocre il est vrai, du coefficient d'oxydation protidique (Tableau III).

Cette faible prédominance de l'urée sur les autres déchets — qu'augmente ou que diminue la dégradation protidique — semblerait due à la tendance peu accentuée de l'ammoniurie à baisser, ce dont rendent compte les variations presque toujours négatives mais minimes, du coefficient d'ammoniurie. Excepté deux cas (Rats 6 et 3, ce dernier dans la deuxième période à quinine) où l'augmentation de l'indice d'oxydation protidique étant assez prononcée, l'indice d'aminoacidurie évolue solidairement au précédent, le premier, le plus souvent, subit des modifications en sens inverse du second (Tableau III).

TABLEAU III. — *Action de la quinine sur les coefficients caractéristiques du métabolisme azoté endogène spécifique.*

Nature de la période	Coefficients d'oxydation protidique	d'oxydation purique	d'ammonurie	d'amino-acidurie
Rat 1.				
Prépériode	75	—	22	2
Postpériode	63	91	26	10
Moyenne des pré et postpériodes	69	—	24	6
1re période à quinine (100 mg./kg. 24 h.).	75	96	11	9
Différence	+ 6	+ 5	— 13	+ 3
2e période à quinine (52 mg./kg. 24 h.).	66	97	24	9
Différence	+ 3	+ 6	0	+ 3
Rat 2.				
Prépériode	—	—	—	—
Postpériode	55	93	34	11
Moyenne des pré et postpériodes	—	—	—	—
1re période à quinine (100 mg./kg. 24 h.).	56	95	32	12
Différence	+ 1	+ 2	— 2	+ 1
2e période à quinine (52 mg./kg. 24 h.).	54	91	30	14
Différence	— 1	— 2	— 4	+ 3
Rat 3.				
Prépériode	58	—	34	6
Postpériode	69	92	20	9
Moyenne des pré et postpériodes	63	—	27	7,5
1re période à quinine (88 mg./kg. 24 h.).	62	95	26	11
Différence	— 1	+ 3	— 1	+ 3,5
2e période à quinine (49 mg./kg. 24 h.).	76	97	13	7
Différence	+ 13	+ 5	— 14	— 0,5
Rat 4 (100 mg./kg. 24 h.).				
Prépériode	44	92	29	26
Période à quinine	51	96	22	25
Différence	+ 7	+ 4	— 7	— 1
Rat 5 (100 mg./kg. 24 h.).				
Prépériode	53	92	27	18
Postpériode	53	96	30	16
Moyenne des pré et postpériodes	53	94	24	17
Période à quinine	56	92	28	13
Différence	+ 3	— 2	+ 4	— 4
Rat 6 (100 mg./kg. 24 h.).				
Prépériode	41	93	33	25
Postpériode	33	95	41	26
Moyenne des pré et postpériodes	37	94	37	25,5
Période à quinine	62	92	18	18
Différence	+ 25	— 2	— 19	— 7,5

Quant aux valeurs de l'azote indéterminé, diminuant très légèrement pour un coefficient d'oxydation protidique élevé, sans proportionalité du reste avec l'augmentation de celui-ci, elles s'élèvent toujours de façon irrégulière, que l'aptitude de l'organisme à l'uréogenèse ne soit que médiocrement stimulée ou demeure même inchangée (Tableau III).

Au total donc, succédant à d'innombrables études, l'intérêt de nos résultats ne dépasse point celui d'offrir, dans des conditions rationnelles de travail, la primauté d'une analyse détaillée de l'action de la quinine sur le métabolisme protidique. En effet, comme il en est de tous résultats négatifs ou incertains, l'esprit demeure insatisfait. C'est bien pourquoi, alors que quelques mots auraient suffi à rendre compte de cette inertie du catabolisme protidique à l'égard de la quinine, nous n'avons point reculé devant une analyse monotone des faits parce qu'irritée d'une semblable indifférence nous cherchions à la démasquer. Tentative demeurée vaine, comme on l'a vu.

Ainsi donc, la quinine, dotée d'une influence si énergique sur les entités vivantes — des êtres unicellulaires à l'homme — verrait se briser son activité contre l'indifférence du métabolisme protidique. Constatation qui ne laisse point que de déconcerter d'autant plus qu'est classiquement reconnue la soumission de ce même métabolisme à toute intervention étrangère. Cependant, l'invariabilité de son indice le plus mobile, la créatinurie, est bien là pour nous convaincre.

Médiocre, parce que l'augmentation de la D.A.E.S. l'est aussi, telle nous apparaît celle de l'usure protidique. Point même comme une impression, tout au plus comme une suggestion pourrait-on signaler une tendance du coefficient d'oxydation protidique à s'orienter vers la hausse, que cette dernière soit ou non accompagnée de celle du métabolisme protidique. La seule tache un peu vive éclairant quelque peu cette grisaille est apportée par l'augmentation, souvent considérable, de l'azote indéterminé compensant de ce fait la légère réserve qu'affecte la somme N Urée + N NH_3 + N NH_2 à épouser les fluctuations ascendantes de la D.A.E.S.

3° Le métabolisme purique.

Pour achever de nous décevoir la quinine, nous l'allons voir, est également dénuée de toute influence nette et cohérente sur le métabolisme purique.

a) *Grandeur.*

X. Corps puriques. — En ce qui concerne les corps puriques *sensu stricto* une hausse légère paraît s'esquisser, soit qu'elle coïncide avec l'administration du médicament (Rats 2, 2e période à quinine, 5 et 6, Tableau I), soit qu'elle lui succède (Rats 1 et 3, Tableau I). Il y aurait donc un faible amoindrissement de l'activité de l'uricase. Elévation médiocre de l'azote indéterminé et augmentation minime des corps puriques, ce sont là faits d'envergure trop limités pour nous inciter, ne fut-ce qu'à suggérer une tendance timide de la quinine à restreindre les processus d'oxydation du métabolisme azoté. Au surplus, des fluctuations du coefficient d'oxydation purique se dégagent une impression aussi réservée mais de sens contraire.

XX. Allantoïne. — Exception faite du Rat 3 (2e période à quinine, Tableau I) où l'allantoïne augmente considérablement ce déchet demeure quantitativement invariable (Rats 1, 2, 4, 5, 6, Tableau I).

b) *Caractères ; répartition des excreta.*

Pas plus qu'elle n'affecte la grandeur du métabolisme purique, la quinine n'en modifie les caractères. Les coefficients d'oxydation purique témoignent de variations insignifiantes et au surplus contradictoires (Tableau II).

4° Créatinine.

Il eut été bien surprenant qu'inoffensive auprès des métabolismes protidique et purique, la quinine se piquat de troubler le cours de la créatininurie, dont est connue la remarquable fixité en but déjà à l'assaut de nombre de produits. Fidèle à lui-même, le médicament ne fait point naître un tel sujet de perplexité. Si la créatinine, en effet, peut témoigner de variations en p. 100 de l'ordre de 13 p. 100 il ne faut point oublier que les écarts en valeur absolue sont insignifiants et portent sur les 10e ou même les 100e de milligrammes.

Conclusions.

1. Administrée en doses submortelles, dans des conditions telles que soient abolies toutes causes contingentes de dépense azotée, la quinine est dotée, si l'on peut dire, d'une originalité

négative. Médicament d'une rare puissance thérapeutique, substance aux activités multiples et étendues, la quinine en effet, aurait la curiosité d'être une des drogues les plus inactives qui soient sur l'ensemble des processus qui composent le métabolisme azoté global. Cette étude confirme donc, dans l'ensemble, en utilisant des conditions rationnelles de travail et par une investigation détaillée n'épargnant aucun élément du métabolisme azoté, les travaux antérieurs de SCHROEDER et ceux plus développés de HARDIKAR.

2. Toutefois, nous ne refusons point catégoriquement, comme les précédents auteurs, toute influence à la quinine sur la grandeur du métabolisme azoté global.

Pour nous, donnée également en quantité submortelle, la quinine stimule de façon modérée, éphémère et épisodique la D.A.E.S. A aucun moment, en effet, celle-ci ne dépasse de plus de 40 p. 100 son niveau habituel ; jamais l'exagération d'usure ne s'installe tout au long de la période fondamentale ; enfin l'identité des valeurs dans les pré et postpériodes exclut toute idée d'une action retardée du médicament.

3. Représenté par la somme N urée + N NH_2 + N NH_3, le métabolisme protidique paraît témoigner d'une certaine réticence à suivre comme à l'habitude les évolutions de la D.A.E.S. Il n'en va plus ainsi si, à la précédente somme, on adjoint l'azote indéterminé qui prend ici une grande importance. La hausse de cette forme uréifiable d'azote est un des rares traits distinctifs de l'action de la quinine. Phénomène néanmmoins quantitativement insuffisant puisqu'il n'entraîne point de modifications sensibles du coefficient d'oxydation protidique.

Ajoutons enfin que la créatine demeure, fait inhabituel, pratiquement inchangée.

4. Le métabolisme purique est parfaitement insensible à l'intervention de la quinine. L'allantoïne reste invariable ; tout au plus, les corps puriques esquissent-ils une légère montée qui n'est point de force à modifier le coefficient d'oxydation purique.

5. Comme de coutume, enfin, la créatinine reste intangible.

BIBLIOGRAPHIE.

1. Arakowa (Y). — Ueber den Einfluss der Sinomenins und Parasinomenins auf die Ausscheidung des Gesamtstickstoffs, Kreatins, Kreatinins, Ammoniacks und Harnstoffs in der Harn des Kaninchens nebst Vergleich dieses Einfluss mit dem des Chinins. *Fol. pharmacol. Jap.*, 1933, **16** (d'après *Ber. ges. Physiol.*, 1934, **76**, 191.
2. Bauer (J.) und Künstle (G.). — Einfluss antipyretischer Mittel auf die Eiweisszersetzung bei Fiebernden. *Arch. f. Klin. Med.*, 1879, **24**, 53-71.
3. Boeck (v. H.). — Untersuchungen über die Zersetzung des Eiweisses unter dem Einfluss von Morphium, Chinin und Arseniger Saüre. *Z. f. Biol.*, 1871, **7**, 418-433.
4. Bohland (K.). — Ueber den Einfluss einiger Arzneimittel auf die Bildung und Ausscheidung der Harnsaüre. *Munch. Med. Woch.*, 1899, **46**.
5. Bosse (v. H.). — Ueber den Einfluss der Arzneimittel auf die Ausscheidung der Harnsaüre. *Dissert. Dorpat*, 1862 (d'après Prior, *Arch. f. ges. Physiol.*, 1884, **34**, 237-275).
6. Daniel. — *Inaug. Dissert. Bonn.*, 1898 (d'après Burian (B.) und Schur (H.), *Arch. f. ges. Physiol.*, 1900, **80**, 259).
7. Deucker (P.). — Eiweisszerfall und Antipyrese. *Z. f. klin. Med.*, 1905, **57**, 429-465.
8. Gottlieb (R.). — *Arch. f. ges. exp. Path. u. Pharmak.*, 1890, **26**, 419-452 (d'après Hardikar, *J. of Pharm.*, 1925, **25**, 175-217).
9. Hammond (W. A.). — *Am. Jour.*, avril 1858 (d'après Prior, *Arch. f. ges. Physiol.*, 1884, **34**, 237-275).
10. Hardikar (S. W.). — The action of quinine on protein metabolism, respiration exchanges and heat function. I. Protein metabolism. *J. of Pharm.*, 1924, **23**, 395-448.
11. Hefter (A.). — *Handbuch d. exp. Pharmak.*, 1920, **2**, 1-103.
12. Hiromatsu (Y.). — Ueber den Einfluss des Chinins auf den Stoffwechsel. *Jap. J. med. Sci.*, 1931, **5**, 61-111 (d'après *Ber. ges. Physiol.*, 1932. **63**, 219).
13. Hirsch (R.). — Fieber und Chininwirkung im Fieber. *Z. f. exp. Path. u. Ther.*, 1913, **13**, 84-131.
14. Horbaczewski (J.). — Beiträge zur Kenntniss der Bildung der Harnsäure und der Xanthinbasen sowie der Entstehung der Leucocytosen im Saügetierorganismus. *Monatshefte f. Chemie*, 1891, **12**, 221-275.
15. Jansen (H.). — Untersuchungen über den Einfluss des Schwefelsauren Chinin auf die Körperwärme und den Stoffumsatz. *Inaug. Dissert. Dorpat.*, 1872 (d'après Hardikar (S. W.), *J. of Pharm.*, 1924, **23**, 395-448).
16. Kerner (G.). — Beiträge zur Kenntniss der Chininresorption. *Arch. f. ges. Physiol.*, 1870, **3**, 93-165.
17. Koester (F.). — *Med. Z. Russl.*, 1859, **37** (d'après Prior, *Arch. f. ges. Physiol.*, 1884, **34**, 237-275).
18. Kumagawa (N.). — *Virchow's Arch.*, 1888, **93**, 188-192 (d'après Hardikar (S. W.), *J. of. Pharm.*, 1924, **23**. 395-448).
19. Mendel (B.) and Brown (E. W.). — Observation on the nitrogen metabolism of the cat. *Am. J. Physiol.*, 1899, **3**, 261-270.
20. Noorden und Zuntz. — Les résultats expérimentaux sont consignés dans : *Noordens Hanbd. d. Pathol. d. Stoffwechsels.* 2 Aufl. Berlin, 1907, **2**, 792-793 (d'après Hefter, *Handb. d. exp. Pharmak.*, 1920, **2**, 1-103) et dans *Noorden's Metabolism and*

Practical Medicine, Eng. Trans., edited by Walker Hall, **3**, 1167-1169 (d'après Hardikar, *J. of Pharm.*, 1924, **23**, 395-448).

21. Ogawa (T.). — Ueber den Einfluss des Chininum hydrochloricum auf den Purinstoffwechsel bei Hyperthyroidismus. *Fol. Endoc. jap.*, 1931, **6**, 112-113.
22. Oppenheim (H.). — Beiträge zur Physiologie und Pathologie der Harnstoffausscheidung. *Arch. f. Physiol.*, 1880, **23**, 440-504.
23. Pohl (J.). — Ueber den Purinstoffwechsel nach Giften. *B. Z.*, 1917, **78**, 206.
24. Prior. — Ueber den Einfluss des Chinin auf den Stoffwechsel des gesunden Organismus. *Arch. f. ges. Physiol.*, 1884, **34**, 237-275.
25. Ranke (H.). — Beobachtungen und Versuche über die Ausscheidung der Harnsäure beim Menschen. *München*, 1858, 36-48 (d'après Hardikar (S. W.), *J. of Pharm.*, 1924, **23**, 395-448).
26. Richter (P). - Ueber Harnsäureausscheidung und Leucocytose. *Z. f. klin. Med.*, 1895, **27**, 290-311.
27. Rosenthal (B.) und Lipschitz (W.). — Die Wirkung von Chinin und Chininderivaten auf Stoffwechsel und Wärmehaushalt. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1926, **116**, 39-66 (d'après *Ber. ges. Physiol.*, 1927, **38**, 69).
28. Sassetzky (N. A.). — *Virchow's Arch.*, 1883, **94**, 485 (d'après Hardikar (S. W.), *J. of Pharm.*, 1924, **23**, 395-448.
29. Schroeder (K.). — Untersuchungen über einige Chininderivate. *Arch. f. exp. Path. u. Pharmak.*, 1913, **72**, 361-386.
30. Schulte (A.). — Der Einfluss des Chinins auf einem oxydationsprocess im Blut. *Inaug. Dissert.*, Bonn, 1870 (d'après Prior, *Arch. f. ges. Physiol.*, 1884, **34**, 237-275).
31. Starkenstein (E.). — Ein Beitrag zur Erklärung der « Erregenden » Wirkung des Chinins als Folge einer Enthemmung. *Arch. int. Pharm.*, 1939, **62**, 146-167.

31 *bis*. Unruh. — Ueber die Stickstoffausscheidung bei fieberhaften Krankheiten, besonders auch unter dem Einfluss des Chinins. *Virchow's Arch.*, 1869, **48**, 227-293 (d'après Hardikar, *J. of Pharm.*, 1924, **23**, 395-448).

32. Venediger (E.). - *Inaug. Dissert.*, Halle, 1893 (d'après Hardikar (S. W.), *J. of Pharm.*, 1924, **23**, 395-448.
33. Zunz (E.). - Eléments de pharmacodynamie spéciale. 1932. Masson, éd., Paris.

CHAPITRE II.

Le Plomb.

Objet du travail.

Que le plomb provoque de multiples désordres de l'organisme est un fait connu depuis la plus haute antiquité. Or, il est un contraste surprenant entre les milliers d'observations cliniques décrivant ces troubles et la poignée de travaux — une quinzaine tout au plus — qui, de 1896 à nos jours, cherchent à analyser les conséquences sur le métabolisme azoté de l'intervention de ce métal.

Pour rares qu'elles soient, ces études n'en sont point davantage complètes. Il n'en est aucune qu'ait tenté la systématisation de l'action du plomb sur l'ensemble des facteurs constituant ce métabolisme. C'est cette action générale que nous avons essayé de dégager en groupant les observations éparses et fragmentaires.

Plus peut-être que dans toute autre étude pharmacodynamique, deux facteurs s'avèrent d'une importance primordiale quant à l'orientation même que peut affecter l'intervention du plomb. Ce sont la quantité du toxique et la durée de son administration. Afin donc de réduire la confusion, nous fractionnerons notre analyse en deux parties : l'une concernant l'intoxication aigüe ou subaigüe, l'autre ayant trait à l'intoxication chronique.

I. — Intoxication aigüe ou subaigüe.

1°) *Conséquences sur la grandeur de la dépense azotée globale.*

Quoique réduites les constatations sont diverses. Que le plomb stimule la dépense azotée est l'opinion la plus fréquemment admise. C'est ce dont témoignent les travaux de Tscherkess [30] dans des conditions expérimentales malheureusement ignorées

de nous ; ceux de Preti [21] par une détermination de bilan sur des chiens placés à l'équilibre azoté ; ceux de Pohl [19] enfin, sur des lapins nourris de raves.

Mais cette unanimité est factice, ce dont témoignent les controverses concernant les doses agissantes. En effet, tandis que, pour les uns, ne sont imputables de la hausse de la dépense azotée que de fortes quantités de métal (Pohl [19] ; Tscherkess [30]), selon d'autres, en revanche, les faibles doses sont déjà efficaces (Preti [21]).

D'autre part, en antagonisme avec les auteurs précédents, Brugsch et Schittenhelm [4], comme il ressort de leur expérience effectuée sur le chien soumis à une diète mixte, voient dans le plomb un agent abaissant le métabolisme azoté global.

2°) *Conséquences sur les différents éléments de la dépense globale.*

a) *Excreta d'origine protidique.* — Ici, l'indigence est telle qu'une unique détermination est à relever, celle de Preti [21] qui, dans les conditions normales décrites plus haut, enregistre une hausse d'urée dans la période principale, ce déchet retombant ensuite à sa valeur initiale. Les protides faisant coutumièrement les frais de l'accroissement du métabolisme azoté global, cette augmentation n'a donc rien que de très naturelle. Quant au sort de NH_3 et de NH_2, il est complètement négligé.

b) *Excreta puriques.* — Ici encore, ce n'est que confusion et désaccord. En ce qui concerne l'allantoïne qui nous importe essentiellement — toutes les expériences s'adressant à des animaux — son taux s'élève aussi bien chez le rat à l'équilibre azoté (Scaglioni [24]) que chez le lapin (Pohl [19]). Mais, à nouveau, les doses actives déclenchent des contestations. De petites doses de plomb (Scaglioni [24]) peuvent-elles, au même titre que de fortes (Pohl [19]), exalter le rejet d'allantoïne ou faut-il admettre avec Pohl [19] que les premières, non seulement y sont inaptes, mais déterminent au contraire une action de sens inverse ? Le raisonnement exactement opposé étant tenu par son partenaire.

L'acide urique est de moindre importance, n'étant pas prépondérant chez l'animal. Quoi qu'il en soit, ces valeurs s'abaissent chez le chien (Brugsch et Schittenhelm) [4] et le rat (Scaglioni [24]). Cette chute n'en a pas moins deux interprétations adverses. Dans un cas, en effet, elle s'accompagne d'une

hausse des bases puriques (Brugsch et Schittenhelm [4]), dans l'autre, d'une montée d'allantoïne (Scaglioni [24]). Ceci traduit donc, soit l'indice d'un ralentissement, soit tout au contraire d'une stimulation du catabolisme purique. Quant à Preti [21] il observe une hausse d'acide urique durant la période principale avec rechute ensuite. Inversement à la montée d'allantoïne fréquente chez l'animal, Garrod [7] enregistre une baisse d'acide urique urinaire chez des hommes sains intoxiqués au plomb. Mais tant les troubles digestifs que les oscillations quotidiennes énormes de ce déchet rendent le témoignage de cet auteur bien sujet à caution.

c) *Créatine ; Créatinine.* — Aucune détermination concernant ces deux déchets n'a jamais été faite.

Au total, tant sommaires que confuses, nous apparaissent les études relatives à l'intoxication aigüe. Ne peut-on espérer mettre en lumière de façon plus nette et plus stable l'intervention du plomb dans les cas chroniques d'où sont bannis les phénomènes brutaux de toxicité dont on peut redouter qu'ils masquent la spécificité d'action de ce métal ? C'est ce que nous allons maintenant examiner.

II. — Intoxication chronique.

La spécificité d'une « goutte de plomb » étant fort contestée, c'est délibérément que nous laissons entièrement de côté les déterminations cliniques qui lui sont relatives pour la plus grande majorité. Seuls les essais bien retreints de saturnisme expérimental nous retiendrons, soit que l'étude de cet état se poursuive tout au long de l'administration de faibles doses de plomb, soit qu'elle succède à une prépériode d'intoxication chronique de durée plus ou moins longue.

1°) *Conséquences sur la grandeur de la dépense azotée globale.*

Incontestablement, le saturnisme exalte la dépense azotée (Tscherkess [30] ; Rambouseck [23] ; Tscharny [29] ; Pavloff [18]). Tant la détermination du bilan (Tscharny [29] ; Pavloff [18] ; Tscherkess [30]) que les simples valeurs d'azote total urinaire en apportent la preuve formelle. Cette hausse, du reste, peut n'être que légère, telle que l'observe Rambouseck [23] sur le lapin, ou dépasser en revanche de 65 p. 100 le niveau normal chez le chien, animal le plus sensible au plomb (Tscharny [29]).

Toutefois, si l'on détaille plus finement les caractères de l'intoxication chronique, elle se divise en deux phases. La première succède immédiatement à la prépériode préparatoire au saturnisme ; l'organisme y subit encore le contre-coup de l'intervention du plomb et, réponse banale à toute intoxication, augmente sa dépense azotée (Tscherkess [30] ; Pavloff [18]). Selon Pavloff [18] cette période durerait 3 à 4 semaines. A cette étape initiale, en succéderait une seconde qui serait au contraire caractérisée par une chute de la dépense azotée ; un nouvel équilibre s'établirait simplement à un niveau inférieur au précédent (*) (Pavloff [18] ; Tscharny [29] ; Tscherkess [30]).

2°) *Conséquences sur les différents éléments de la dépense azotée globale.*

a) *Excreta d'origine protidique.* — Certaines constatations paraissent logiques. C'est ainsi qu'à une dépense azotée globale peu modifiée, selon Rambouseck [23], correspond une fixité du taux de NH_3 et NH_2. C'est ainsi, en revanche, que l'urée s'abaisserait parallèlement à cette dépense dans la seconde étape du saturnisme (Pavloff [18]). Très fortes chutes également d'urée et de NH_3 d'après Tscharny [29] sans que soit clairement exprimée, toutefois, au travers du compte-rendu auquel nous avons dû nous référer, la valeur correspondante de l'excrétion azotée globale. Enfin, tandis que baisserait cette dernière, NH_3 s'accroîtrait selon Tscherkess [30].

b) *Excreta puriques.* — Une fois de plus, les avis les plus opposés se heurtent quant au retentissement du plomb sur le catabolisme purique. Totale indifférence ? Les valeurs d'acide urique chez le chien (Luethje [13]) comme chez l'homme atteint de coliques de plomb (Brugsch et Schittenhelm [4]) en font foi.

En revanche, c'est à une hausse du taux d'excrétion de ce même déchet que se rallient Rambouseck [23] d'une part, Combemale et Surmont [5] de l'autre. Pour le premier, travaillant sur le lapin, cet accroissement s'observerait dans la phase de saturnisme immédiatement consécutive à l'administration de plomb, un retour aux valeurs normales aurait lieu ultérieurement. Quant aux deux autres auteurs — en suivant pendant 15 jours un cas de coliques de plomb — ils constatent durant la crise une augmentation considérable d'acide urique urinaire.

(*) Etant donné qu'aucun chiffre ne figure dans la note de Pavloff [18], que les travaux de Tscharny [29] et Tscherkess [30] ne nous sont connus que de seconde main (Hefter [8]), nous avouons ne point comprendre ce que représente ce nouvel équilibre.

Mais incontestablement plus courante est la notion, adverse de la précédente, d'une chute de ce déchet dans le saturnisme. Garrod [7] et Bouchard [3], dans des travaux déjà anciens, l'affirment chez l'homme et, plus récemment, Pavloff [18] et Scaglioni [24] chez l'animal ; cette diminution s'accentuant même au cours de l'intoxication chronique selon ce dernier. Mais tandis que, toujours d'après Scaglioni [24], l'allantoïne s'abaisserait parallèlement à l'acide urique dans les dernières phases du saturnisme, elle subirait au contraire une hausse dans la première.

c) *Créatine ; Créatinine.* — Fait banal, la créatine augmenterait tandis que s'accroît la dépense azotée (Pavloff [18]). Cependant elle demeure fixe pour Tscharny [29]. Cet auteur signale en outre une baisse de créatinine.

Indiquons enfin, d'après Pavloff [18], que les valeurs des coefficients du métabolisme azoté se trouveraient modifiées, toutes précisions à cet égard étant malheureusement omises.

Confrontés en un très bref raccourci, les résultats de l'étude des intoxications aigües et chroniques nous permettent-ils d'acquérir une notion nette de l'influence du plomb sur le métabolisme azoté ?

1) Abstraction faite des doses efficaces, il semble bien que l'organisme réagisse à l'introduction du plomb, comme à celle de toutes substances toxiques, par une exagération d'usure. La meilleure preuve n'en est-elle pas que, dans la seconde phase du saturnisme, où le retentissement immédiat du plomb ne se fait plus sentir, on assiste au contraire à une limitation du métabolisme azoté global ?

2) L'urée. — Elément le plus étudié, encore qu'insuffisamment, de la fraction protidique, l'urée semble, dans l'ensemble, comme il est fréquent, suivre les modifications de la dépense azotée totale.

3) L'intervention du plomb dans le métabolisme purique paraît bien confuse. L'allantoïne — seule importante chez l'animal — augmente dans l'intoxication aigüe, compte non tenu des controverses sur les doses actives. Cette hausse se retrouverait dans la première phase du saturnisme, puis lui succéderait ultérieurement une baisse. Quant à l'acide urique, prépondérant chez l'homme, il peut diminuer dans les deux types d'intoxication, ce qui n'exclut pas dans le saturnisme des cas de hausse ou d'invariabilité. Trop souvent enfin, chez l'animal, ce déchet de

peu d'intérêt quantitatif est seul déterminé. Son sort paraît du reste des plus instable, que l'intervention du plomb soit aigüe ou chronique, puisqu'il peut s'accroître, s'abaisser ou demeurer stationnaire. Encore ces modifications ne prennent-elles leur signification véritable qu'accompagnées de celles simultanément subies par l'allantoïne et les bases puriques.

Comme toujours, lorsqu'on veut jeter quelque clarté sur le métabolisme purique, on l'exalte par administration soit de ris de veau, soit plus simplement d'acide nucléinique, et l'on cherche par là à exagérer l'influence possible du corps étudié à son égard. Dans de telles conditions, pour Scaglioni [24], l'intervention du plomb est identique à ce qu'elle était dans les cas aigüs ou chroniques d'intoxication. Elle provoque une hausse d'allantoïne et une chute d'acide urique. Concordants également sont les résultats de Luethje [13] : dans le saturnisme ordinaire comme dans celui où l'on superpose une administration de thymus, le plomb se révèle parfaitement inapte à modifier le taux de l'acide urique. C'est là un avis partagé également, et dans les mêmes conditions d'études, par Hirokawa [9].

Ainsi, pour d'accord que soient les auteurs avec eux-mêmes, leurs résultats n'en sont pas moins décevants puisqu'ils ne nous apportent aucune certitude définitive.

Ayant ainsi dressé le tableau de tous les faits actuellement connus concernant l'intervention du plomb sur le métabolisme azoté, examinons alors les hypothèses s'offrant à expliquer le mécanisme de cette intervention. Quoi de plus vraisemblable qu'invoquer une influence visant spécifiquement à altérer la perméabilité des reins, tout particulièrement à l'égard de l'acide urique ? D'abondantes preuves rendent cette opinion plausible : la chute du taux de ce déchet dans l'urine (Garrod [7] ; Brugsch et Schittenhelm [4] ; Bouchard [3] ; Pavloff [18] ; Scaglioni [24]), sa hausse dans le sang (Garrod [7] ; Luethje [13] ; Bouchard [3] ; Pavloff [18] ; Bollman et Schlotthauer [2] ; Michetti et Malfioni [14]), la restriction courante du volume urinaire, l'apparition classique de néphrite, que de faits convaincants à l'appui de cette hypothèse ! Pourtant, à l'exception de Garrod [7] qui croit à la spécificité d'une goutte de plomb relevant des mêmes causes que la goutte ordinaire, à savoir, selon l'auteur, un trouble rénal, cette conception n'a pas d'adeptes.

Unanimement, en effet — leurs résultats expérimentaux fussent-ils opposés — la quasi-totalité des chercheurs affirme l'influence directe du plomb sur le métabolisme azoté (Brugsch et

Schittenhelm [4] ; Prëti [20] ; Rambouseck [23] ; Pavloff [18] ; Tscherkess [30] ; Scaglioni [24]). En aucun cas — tous l'affirment énergiquement — les lésions rénales ne peuvent être la cause exclusive, ni même prépondérante, des anomalies du métabolisme. Leur origine est plus intime. C'est dans le déréglage des processus enzymatiques ou des opérations d'oxydo-réduction qu'il faut la chercher. De multiples faits en apportent bien plus qu'une présomption : — Inhibition, à des degrés divers, des enzymes ? Parmi tant d'autres la lipase, la trypsine, la saccharase en sont victimes (Hefter [8]) ; — Perturbation dans les oxydo-réductions ? L'activité amoindrie des oxydases et des déshydrogénases présidant à ces opérations (Hefter [8]), l'anémie profonde qu'occasionne le plomb, n'en sont-elles pas des preuves plausibles ?

Si nous mentionnons encore le préjudice porté au foie (Hefter [8]) dont on connaît le rôle primordial dans toute opération métabolique, il faut bien reconnaître là que nous avons un faisceau impressionnant d'arguments en faveur d'une influence directe du plomb sur l'activité cellulaire intime.

Point n'est besoin de longues hésitations pour se convaincre de l'utilité de reprendre l'étude de l'action du plomb sur le métabolisme azoté. Nombreux sont les motifs qui justifient cette intention. Nous n'en noterons que trois d'importance capitale : incohérence dans les résultats acquis jusqu'alors, tout particulièrement en ce qui concerne le métabolisme purique et cela parce que trop souvent, chez l'animal, la détermination de l'allantoïne a été omise ; connaissances rudimentaires de l'influence du plomb sur la totalité des facteurs qu'englobe la dépense azotée totale ; absence, enfin, d'un régime alimentaire comparable dans les différentes recherches et apte à mettre en valeur l'intervention du métal.

Au total donc :

1) *Placer des animaux au niveau minimum de la D.A.E.S., leur administrer des doses de plomb telles que s'ensuivent en peu de jours des intoxications aigües ou subaigües ;*

2) *Provoquer, par une administration de longue durée de petites doses de plomb, une intoxication chronique chez d'autres animaux et les placer à leur tour à la D.A.E.S. ;*

Etudier systématiquement alors dans ces deux types d'intoxication le retentissement du plomb sur la totalité des éléments de la dépense azotée globale ; en déduire : d'une part, la participation de chaque métabolisme distinct — protidique, purique,

créatinique — aux modifications subies par cette dépense ; de l'autre, la répartition des excreta à l'intérieur de chaque type de catabolisme ; toutes données qui nous permettront de fixer quantitativement et qualitativement le rôle du plomb sur le métabolisme azoté et de comparer ce rôle dans le saturnisme et dans les cas brutaux d'intoxication ;

3) *Les animaux étant toujours à la D.A.E.S., augmenter le niveau de leur métabolisme purique par injection d'acide nucléinique et rechercher les conséquences lors d'une administration simultanée de plomb ;*

Tel est le triple but que nous nous sommes fixé.

PREMIÈRE PARTIE.

Intoxication aiguë ou subaiguë.

---

§ 1 — Technique.

Obéissant à la plus élémentaire prévoyance, nous avons naturellement, dans nos essais préliminaires, cherché à savoir si, aux concentrations où nous l'administrions à nos sujets, le plomb n'était point susceptible de fausser ou d'altérer les valeurs des dosages et tout particulièrement de ceux faisant appel aux actions enzymatiques du soja : allantoïcase, allantoïnase et uréase. Si la détermination de l'allantoïne, revenant dans la présente étude à un dosage à l'uréase de l'urée libérée aux dépens de l'acide allantoïque, ne subit point de modifications, à plus forte raison le seul dosage de l'urée par l'uréase restera-t-il intangible. C'est bien pourquoi notre vérification a porté sur la seule mesure de l'allantoïne. A cette fin, nous avons pesé une quantité d'acétate de plomb dépassant même très légèrement celle administrée quotidiennement à nos animaux. D'autre part, nous avons partagé en deux portions égales une récolte urinaire de 48 heures amenée, comme toujours, à un volume connu. Dans l'une des moitiés nous faisons dissoudre le sel de plomb, l'autre reste intacte. Or, les résultats obtenus, quant aux valeurs d'allantoïne, sont rigoureusement superposables, soit 6,5 mg. de cette substance par 24 h. Et notons-le, nous nous sommes placé délibérément dans les plus défavorables conditions, car l'animal n'élimine certainement pas d'emblée la totalité du plomb qui lui est offert.

§ 2. — Résultats expérimentaux.

Les résultats expérimentaux sont consignés dans les tableaux I à V. Le plomb est administré à l'état d'acétate. Les doses choisies, exprimées en plomb, l'ont été par tâtonnements. Pour fixer leur grandeur nous nous sommes inspiré de celles relevées dans Hefter [8] d'une part et, de l'autre, dans les Mémoires des travailleurs qu'a tentés l'étude du plomb sur le métabolisme azoté. S'échelonnant entre 34,7 mg./kg. 24 h. et 7,1 mg./kg. 24 h., les premières doses sont sub-mortelles, les secondes moins dangereuses. Toutes, les résultats le montreront, sont bien circonscrites dans la zone d'activité du plomb.

Le poids des animaux baisse sensiblement tout au long de la D.A.E.S., mais c'est là un fait coutumier qui ne dénote aucun trouble particulier. Aucune autre remarque ne s'attache aux résultats expérimentaux.

§ 3. — Discussion des résultats.

1° Grandeur de la D.A.E.S.

Infailliblement le plomb exalte la dépense azotée totale. A cette dispendieuse influence nos six animaux se soumettent avec un parfait ensemble ; ce comportement harmonieux des sujets expérimentés voit ici son intérêt rehaussé du fait qu'il persiste bien que l'écart entre les doses extrêmes administrées soit très grand : ne va-t-il point, en effet, jusqu'à quintupler ?

Qu'à l'intervention du plomb se rallient ainsi nos six animaux, n'est point le seul trait de ce produit ; les caractères mêmes qu'il confère aux variations de la D.A.E.S. sont remarquables. Celles-ci, tout d'abord, ne sont point le fait d'une timide intervention, bien au contraire les hausses qu'elles subissent sont considérables. Plus curieux et moins fréquent encore que cette exagération d'usure est le second trait qu'affecte cette dernière. Loin d'être éphémère, conséquence d'une stimulation fougueuse mais passagère, l'excrétion azotée totale se maintient, en effet, intense alors même qu'est suspendue l'administration du plomb. Et ce n'est point là, l'examen des valeurs relevées au jour le jour le montrerait bien, le fait d'une brève prolongation, mais bien d'une persistance tenace de l'influence du plomb, puisqu'elle ne se départit pas tout au long des six jours que dure la postpériode. Constante, ample et persistante, telle nous apparaît donc l'augmentation qu'imprime le plomb à la D.A.E.S.

TABLEAU I. — *Action du plomb sur la répartition de N. urinaire dans la dépense azotée endogène spécifique.*

(Le régime glucidique est toujours commencé 8 à 10 jours avant le début des mesures).

(Moyennes quotidiennes de périodes de 6 jours).

Nature de la période	Poids du sujet initial g.	Poids du sujet terminal g.	Volume urinaire cm^3	N total mg.	N uréé mg.	N aminé mg.	N de NH^3 mg.	N allantoïne mg.	N des corps puriques mg.	N créatinine mg.	N créatine mg.	N indéterminé mg.
Rat 1 (♂) [7 mg.,1/kg. 24 h.].												
Prépériode	168	148	31	27,3	8,3	1,65	4,8	5,8	0,55	1,40	1,70	3,1
Période à plomb	148	130	24	35	5,7	2,34	6,7	3,9	0,51	1,11	2,0	12,8
Postpériode	130	122	18,5	40,4	11,5	2,79	7,9	2,9	0,48	0,92	1,90	12,0
Rat 2 (♂) [7 mg.,4/kg. 24 h.].												
Prépériode	155	140	30,6	23,9	8,3	1,65	6,6	5,0	0,47	1,28	1,40	0
Période à plomb	140	122	27,6	30,8	9,7	1,87	6,7	5,7	0,69	1,25	2,15	2,71
Postpériode	122	100	19	46,0	14,4	2,08	8,0	5,9	0,77	1,25	2,9	11,3
Rat 3 (♂) [7 mg.,6/kg. 24 h.].												
Prépériode	160	140	29	29,2	10,0	1,80	7,0	4,9	0,61	1,15	1,5	2,3
Période à plomb	140	120	22,6	29,5	7,3	1,87	6,5	5,3	0,55	1,08	1,86	5,1
Postpériode	120	106	19,6	40,9	11,0	2,12	5,7	5,1	0,36	1,05	2,4	13,2
Rat 4 (♂) [17 mg.,6/kg. 24 h.].												
Prépériode	192	186	26	31,4	12,1	1,95	4,1	6,9	0,68	1,48	1,50	2,7
Période à plomb	186	152	11,3	65,5	38,9	1,87	5,78	9,5	0,34	1,40	2,89	4,8
Postpériode	152	130	26	64,5	26,6	3,15	10,1	5,1	0,88	1,35	3,64	14,8
Rat 5 (♂) [23 mg.,8/kg. 24 h.].												
Prépériode	144	142	19,8	22,3	7,15	1,77	3,1	6,6	0,37	1,31	0,81	1,0
Période à plomb	142	125	11,3	48,1	26,3	2,77	5,1	7,85	1,03	1,30	3,16	0,6
Postpériode	125	110	29	45,6	17,5	2,9	8,1	5,6	—	1,25	3,20	<6,01
Rat 6 (♂) [34, mg.,7/kg. 24 h.].												
Prépériode	137	138	19	23,6	6,9	2,06	4,4	7,43	0,42	1,34	1,04	0
Période à plomb	138	112	16,5	>50,2	37,2	2,68	5,2	8,86	0,55	1,23	2,98	?
Postpériode	112	102	19	43,6	21,7	2,34	5,5	5,4	0,83	1,20	2,33	4,3

TABLEAU II. — *Action du plomb sur la grandeur et la répartition de la dépense azotée.*

Nature de la période	Volume urinaire	D.A.E.S. totale	Métabolisme protidique	Métabolisme purique	Métabolisme des corps créatiniques		N indéterminé
					N créatinine	N créatine	
Rat 1 **(7 mg.,1/kg. 24 h.).**							
Prépériode	31	27,3	14,75	6,35	1,40	1,70	3,1
Période à plomb	24	35	14,74	4,41	1,11	2,0	12,8
Différence (en valeur absolue.)	— 7	+ 7,7	+ 0,01	— 1,94	— 0,29	+ 0,3	+ 9,7
Différence (en p. 100)	— 22,5	+ 28,2	0	— 30,5	— 20,7	+ 17,6	+ 312,2
Postpériode	18,5	40,4	22,19	3,38	0 92	1,90	12,0
Différence avec la prépériode (en valeur absolue.)	— 12,5	+ 13,1	+ 7,44	— 2,97	— 0,48	+ 0,2	+ 8,9
Différence avec la prépériode (en p. 100)	— 40,3	+ 47,9	+ 50,4	— 46,8	— 34,2	+ 11,7	+ 287,0
Rat 2 **(7 mg.,4/kg. 24 h.).**							
Prépériode	30,6	23,9	16,55	5,47	1,28	1,40	0
Période à plomb	27,6	30,8	18,27	6,39	1,25	2,15	2,74
Différence (en valeur absolue.)	— 3,0	+ 6,9	+ 1,72	+ 0,92	— 0,03	+ 0,75	+ 2,74
Différence (en p. 100)	— 9,8	+ 24,6	+ 10,3	+ 16,8	— 2,3	+ 53,5	—
Postpériode	19	46,8	24,48	6,67	1,25	2,9	11,3
Différence avec la prépériode (en valeur absolue.)	— 11,6	+ 22,9	+ 7,93	+ 1,20	— 0,03	+ 1,5	+ 11,3
Différence avec la prépériode (en p. 100)	— 37,9	+ 95,8	+ 47,9	+ 21,9	— 2,3	+107,1	—
Rat 3 **(7 mg.,6/kg. 24 h.).**							
Prépériode	29	29,2	18,8	5,51	1,15	1,5	2,3
Période à plomb	22,6	29,5	15,67	5,85	1,08	1,86	5,1
Différence (en valeur absolue.)	— 6,4	+ 0,3	— 3,13	+ 0,34	— 0,07	+ 0,36	+ 2,8
Différence (en p. 100)	— 22,0	+ 1,0	— 16,1	+ 6,1	— 6,0	+ 24,0	+ 121,7
Postpériode	19,6	40,9	18,82	5,46	1,05	2,4	13,2
Différence avec la prépériode (en valeur absolue.)	— 9,4	+ 11,7	+ 0,02	— 0,05	— 0,15	+ 0,9	+ 10,9
Différence avec la prépériode (en p. 100)	— 32,4	+ 40,0	+ 1,0	— 0,9	—13,0	+ 60,0	+ 473,4

TABLEAU II (*suite*).

Nature de la période		Volume urinaire	D.A.E.S. totale	Métabolisme protidique	Métabolisme purique	Métabolisme des corps créatiniques		N indéterminé
						N créatinine	N créatine	
***Rat 4* (17 mg.,6/kg. 24 h.).**								
Prépériode		26	31..	18,15	7,58	1,48	1,5	2,7
Période à plomb		11,3	65,5	46,55	9,84	1,40	2,89	4,8
Différence	en valeur absolue	— 14,7	+ 34,1	+ 28,40	+ 2,26	— 0,08	+ 1,39	+ 2,1
	en p. 100	— 41,1	+109,2	+156,4	+ 29,9	— 5,4	+ 92,8	+ 77,7
Postprépériode		26	64,5	38,85	5,98	1,35	3,64	14,8
Différence avec la prépériode	en valeur absolue	0	+ 33,1	+ 20,70	— 1,60	— 0,13	+ 2,14	+ 12,1
	en p. 100		+109,2	+114,0	— 21,1	— 8,5	+142,8	+ 448,1
***Rat 5* (23 mg.,8/kg. 24 h.).**								
Prépériode		19,8	22,3	12,02	6,97	1,31	0,81	1,0
Période à plomb		11,3	48,1	34,17	8,88	1,30	3,16	0,6
Différence	en valeur absolue	— 8,5	+ 25,8	+ 22,15	+ 1,91	— 0,01	+ 2,35	— 0,4
	en p. 100	— 42,9	+115,6	+184,2	+ 27,5	— 0,8	+290,1	— 40
Postprépériode		29	45,6	28,54	> 5,6(x)	1,25	3,20	< 7,1
Différence avec la prépériode	en valeur absolue	+ 9,2	+ 23,3	+ 16,52	<— 3,38	— 0,06	+ 2,39	>+ 6,01
	en p. 100	+ 46,4	+104,4	+137,4	<— 38	— 4,5	+296,2	>+600
***Rat 6* (34 mg.,7/kg. 24 h.).**								
Prépériode		19,8	23,6	13,36	7,85	1,34	1,04	0
Période à plomb		16,5	> 50,2	45,08	9,41	1,23	2,98	?
Différence	en valeur absolue	— 3,3	>+ 26,6	+·31,72	+ 1,56	— 0,11	+ 1,94	—
	en p. 100	— 16,6	>+112,7	+237,0	+ 19,8	— 8,2	+186	—
Postprépériode		19	43,6	29,5.	6,23	1,20	2,33	4,3
Différence avec la prépériode	en valeur absolue	0	+ 20,0	+ 16,18	— 1,62	— 0,14	+ 1,29	+ 4,3
	en p. 100		+ 84,7	+121,1	— 20,6	— 10,4	+124	—

(x) : Les corps puriques manquent.

Si telles sont les caractéristiques générales des modifications subies par l'excrétion azotée totale, une analyse plus fine détaillera d'une façon plus précise le cours et l'allure que peut prendre cette excrétion. Que nos six animaux, quelle que soit la dose de plomb qui leur soit offerte, y répondent unanimement en augmentant leur dépense, n'implique point, nous l'allons voir, une uniforme modalité dans le déroulement de ce phénomène. Petites et fortes doses n'y coopèrent point de la même façon.

Dans la première éventualité (Rats 1, 2 et 3, Tableau II) l'élévation de la dépense azotée peut certes s'affirmer déjà, modérément il est vrai, de 24,6 p. 100 (Rat 2, Tableau II) et 28,2 p. 100 (Rat 1, Tableau II) dans la période fondamentale. Mais elle peut également ne point encore se faire jour (Rat 3, Tableau II). En revanche, fait d'apparence paradoxale, c'est précisément quand est suspendue l'administration du plomb que s'intensifie et même qu'apparaît l'augmentation d'excrétion azotée totale, ce dont témoigne la confrontation des valeurs suivantes : + 40,9 p. 100 dans la postpériode contre + 1 p. 100 dans la période fondamentale (Rat 3, Tableau II) ; + 95,8 p. 100 contre + 24,6 (Rat 2) et + 47,9 p. 100 contre + 28,2 p. 100 (Rat 1, Tableau II).

Qu'aux doses faibles, de l'ordre de 7 mg./kg. 24 h. on en substitue d'élevées, s'étageant entre 17 mg.,6 et 34 mg.,7/kg. 24 h., on assiste alors à une fulgurante ascension à des hauteurs d'emblée prodigieuses de la D.A.E.S. Ne peut-elle point dépasser de 109 (Rat 4), 112 (Rat 6) et 115 p. 100 (Rat 5) son niveau initial ? Pour immédiate et vertigineuse qu'elle soit, cette augmentation n'en conserve pas moins son caractère de permanence. De fait, elle demeure dans la postpériode identique à ce qu'elle était dans la période fondamentale : 104 p. 100 contre 115 p. 100 (Rat 5, Tableau II), 109 p. 100 contre 109 p. 100 (Rat 4, Tableau II). Tout au plus peut-elle décroître légèrement : 84,7 contre 112,7 p. 100 (Rat 6, Tableau II).

Pour comprendre qu'est instantanée la hausse de l'usure azotée par l'emploi de fortes doses de plomb, tandis que de faibles en diffèrent l'apparition, il est une suggestion séduisante. Ne peut-on supposer en effet que, livré par petites fractions, le plomb s'accumule dans les tissus pour n'être mis en circulation que lorsque son apport quotidien en augmente suffisamment le taux, c'est-à-dire précisément au bout des quelques six jours que dure la période fondamentale ? Fourni moins parcimonieusement, le métal serait d'emblée véhiculé dans la circulation générale en

concentration suffisante pour déclencher une offensive immédiate et brutale.

Ajoutons enfin qu'il n'est point de proportionnalité étroite entre la grandeur de la dose de plomb administrée et celle de l'accroissement de la D.A.E.S. Sans doute, cet accroissement pour des valeurs de l'ordre de 7 mg./kg. 24 h. de plomb n'est-il respectivement que de 47,9 et 40 p. 100 chez les Rats 1 et 3, c'est-à-dire nettement inférieur à celui qu'occasionnent des doses s'échelonnant de 17 à 34 mg./kg. 24 h. (Tableau II). En revanche, la D.A.E.S. s'élève identiquement, de 110 p. 100 approximativement, que la dose de plomb soit de 17 mg.,6/kg. 24 h. (Rat 4) ou qu'elle soit double de la précédente, soit de 34 mg.,7/kg. 24 h. (Rat 6). Bien plus, quoique recevant quotidiennement 5 fois moins de plomb que le Rat 6 - - 7 mg./kg. 24 h. contre 34 mg.,7/kg. 24 h. — le sujet 2 n'en élève pas moins son excrétion azotée de 95 p. 100, augmentation très sensiblement voisine de celle rencontrée précisément chez le Rat 6 (Tableau II).

Pour séduisante que soit la tentation de rapporter au plomb lui-même les modifications de la D.A.E.S., il n'en faut pas moins, au préalable, écarter les possibilités de causes contingentes de semblables variations. Elles sont essentiellement au nombre de deux. La première d'entre elle, l'appétit des sujets, est hors de cause. Il serait faux, en effet d'imputer à un jeûne partiel, l'accroissement d'usure de l'organisme puisque cet accroissement se manifeste aussi bien chez les Rats 1, 2 et 3 qui ne se départissent point d'un excellent appétit durant toute l'expérience et chez les sujets 4, 5 et 6 dont la voracité s'atténue, tout au plus, dans la période fondamentale.

Ce facteur étant éliminé, ne pourrait-on alors impliquer la grandeur du volume urinaire comme étant la source des fluctuations de la D.A.E.S. ? Incontestablement - - fait du reste connu — le plomb réduit l'élimination urinaire. Celle-ci se trouve amoindrie de 9,8 (Rat 2, Tableau II) à 42,9 p. 100 (Rat 5, Tableau II) lors d'administration du métal. Or, la montée de l'azote total la plus forte - - 115,6 p. 100 - s'observe pour la chute la plus profonde du volume urinaire - 42,91 p. 100 (Rat 5, Tableau II).

Pas davantage on ne saurait relier, dans la postpériode, intensité de D.A.E.S. et grandeur du volume urinaire. C'est, en effet, précisément quand la seconde est la plus atténuée (- - 40,3 contre — 22,5 p. 100 (Rat 1) ; — 32,4 contre — 22,0 (Rat 3) ; — 37,9 contre — 3 p. 100 (Rat 2)) que s'accentue la première. Inversement un retour à la normale de ce même volume urinaire ou

même une hausse de 46,4 p. 100 (Rat 5) ne provoque aucune nouvelle ascension de la D.A.E.S. (Tableau II).

La modification qu'impose le plomb à la D.A.E.S. n'est donc pas une apparence due à une rétention momentanée des excreta, ni une conséquence secondaire d'une couverture insuffisante des besoins énergétiques par perte d'appétit ; elle est bien le fait d'une action immédiate du plomb sur les processus dont la D.A.E.S. est le témoin. Cette modification est visible non point seulement pour de fortes doses, que l'on pourrait à juste titre incriminer d'une action banalement toxique, mais également pour de faibles qui ne tombent assurément plus sous le coup de cette critique. En vérité, bien virulente apparaît l'activité du plomb pour qu'elle soit si intense déjà pour des doses encore médiocres et sur l'espèce Rat qui, précisément, est la plus résistante à ses assauts.

Au total donc, en supprimant toutes causes contingentes de dépense azotée, nous vérifions l'assertion la plus courante émise par les précédents travailleurs dans des conditions défectueuses, d'une stimulation, par le plomb, du catabolisme azoté global.

2° Le métabolisme protidique.

a) *Grandeur : part dans la dépense azotée totale.*

Comme à l'habitude le métabolisme protidique — représenté classiquement par la somme N. urée + N. NH_3 + N. NH_2 — subit qualitativement et quantitativement le contre-coup de la hausse qu'impose le plomb à la D.A.E.S. Celle-ci s'accroît-elle de 109,2 p. 100 (Rat 4, période fondamentale), 115,6 p. 100 (Rat 5, période fondamentale) et 112,7 p. 100 (Rat 6, période fondamentale), elle déclenche simultanément une dégradation plus vigoureuse encore de protides, l'usure de ces derniers s'accroît respectivement, en effet, de 156,4 p. 100, 184,2 p. 100 et enfin 237 p. 100 (Tableau II).

La comparaison, en valeur absolue cette fois, des excédents de l'azote total et de l'azote protidique, témoigne bien aussi de la couverture quasi-intégrale des premiers par les seconds. Les chiffres suivants illustrent nettement ce fait :

Rats n°	Doses de plomb	Augmentation en valeur absolue par rapport aux périodes témoins (mg.)	
		D.A.E.S.	Métabolisme protidique
—	—	—	—
4	17 mg.,6/kg./24 h.	+ 34,1	+ 28,40
5	23 mg.,8/kg./24 h.	+ 25,8	+ 22,15
6	34 mg.,7/kg./24 h.	> + 26,6	+ 31,72

TABLEAU III. — *Action du plomb sur les coefficients caractéristiques du métabolisme protidique dans la dépense azotée endogène spécifique.*

Nature de la période	Métabolisme protidique		Coefficients		
	en valeur absolue (mg.)	rapporté au kg./24 h.	d'oxydation protidique	d'ammoniurie	d'aminoacidurie
Rat 1 (7 mg.,1/kg. 24 h.).					
Prépériode	19,55	123	56	33	11
Période à plomb.....	20,54	212	38	45	15
Postpériode	36,0	289	51	35	12
Rat 2 (7 mg.,4/kg. 24 h.).					
Prépériode	17,95	122	50	39	10
Période à plomb.....	23,16	176	56	36	10
Postpériode	38,68	348	58	32	12
Rat 3 (7 mg.,6/kg. 24 h.).					
Prépériode	22,60	150	50	37	9
Période à plomb.....	22,63	172	46	41	11
Postpériode	34,42	304	58	30	11
Rat 4 (17 mg.,6/kg. 24 h.).					
Prépériode	22,35	118	66	23	10
Période à plomb.....	54,24	333	83	12	4
Postpériode	57,29	406	65	25	8
Rat 5 (23 mg.,8/kg. 24 h.).					
Prépériode	13,83	81	59	26	14
Période à plomb.....	37,93	255	85	14	8
Postpériode	38,75	331	80	28	10
Rat 6 (34 mg.,7/kg. 24 h.).					
Prépériode	14,40	105	51	33	15
Période à plomb.....	48,06	388	82	11	5
Postpériode	36,17	338	73	18	7

Quant à la certaine réticence qu'affectent parfois les protides à la dégradation (Rat 3, Post-période ; Rat 1, Période fondamentale et Post-période ; Rat 2, Post-période ; Tableau II), elle n'est qu'apparente. La cause en est que, tandis qu'habituellement la grandeur du métabolisme protidique est fort exactement représentée par la somme N. urée + N. NH_2 + N. NH_3, cette même somme, dans le cas présent, n'en donne plus qu'une image imparfaite. Ceci tient tout particulièrement à l'ascension remarquable et peu fréquente des valeurs de l'azote indéterminé (Tableaux I et II). Or, cet élément représentant une fraction uréifiable d'azote (Mourot [17]), il est tout naturel de l'adjoindre à la somme des trois autres déchets. Enfin, pour être parfaitement correct, le métabolisme protidique doit englober, en outre, les valeurs de créatine.

Exceptionnellement représenté par cette formule complète, le métabolisme protidique témoigne bien alors, par l'ampleur de ses variations, de la part prépondérante qu'il prend dans la hausse de la D.A.E.S. Les chiffres suivants en fournissent de saisissants exemples :

Rats n°	Nature de la période	D.A.E.S. (mg.)	Métabolisme protidique	
			Somme N. urée + N. NH_3 + N. NH_2 (mg)	Somme N urée + N. NH_3 + N. NH_2 + N indéterminé + N. créatine (mg.)
—	—	—	—	—
1	Postpériode	40,4	22,19	36,09
2	d°	46,08	24,48	38,68
3	d°	40,9	18,82	34,42

Evidemment, calculée ainsi, la grandeur du métabolisme protidique voisine davantage encore avec celle de l'excrétion azotée totale chez les Rats 4, 5 et 6. Ici aussi, il suffira pour s'en convaincre de confronter les valeurs des Tableaux II et III.

Si tout naturellement l'accroissement du métabolisme protidique est essentiellement le fait d'une hausse d'urée, de l'examen attentif du tableau I, il ressort que NH_3 accuse une ascension parallèle qui, pour être quantitativement d'importance moindre, n'en est pas moins incontestable. Quant à soupçonner la montée de NH_3 d'être la conséquence contingente d'une réaction de défense à une légère intoxication acide, il n'y faut point songer. Sans doute, le soluté de sous-acétate de plomb — c'est la forme sous laquelle est offerte le métal — ne peut être totalement neutralisé, ce qui déclencherait la précipitation. Mais son

acidité légère est hors de cause ; la hausse de l'ammoniurie s'observe en effet plus particulièrement dans la postpériode (Rats 1, 2, 4, 5 ; Tableau I) époque où le faible excès d'acide acétique est depuis longtemps comburé. En revanche, relier cette ascension de NH_3 à un état d'acidose, conséquence d'un trouble du métabolisme lipidique est parfaitement vraisemblable, et cela d'autant plus que précisément — tout au moins dans l'intoxication chronique — Pavloff [18] et Tcherkess [30] signalent cette tendance à l'acidose. Toutefois, seules les valeurs de l'ammoniurie relative, dont nous rendrons compte ultérieurement, pourront confirmer ou non cette supposition.

b) *Créatine.*

Il eut été surprenant que le plomb, d'une activité si incisive à l'égard de tous les précédents processus qu'englobe le métabolisme protidique, laissat intangible le mécanisme si fragile de la créatinurie. Il n'en est pas ainsi et, comme il est de règle, nous retrouvons ici un nouvel exemple du lien unissant la grandeur de la créatinurie à celle du métabolisme protidique. Cette dernière s'accroît-elle de 114 p. 100 (Rat 4, Post-période) ; 184,2 p. 100 (Rat 5, Période fondamentale) et enfin 237 p. 100 (Rat 6, Postpériode), la première s'élève respectivement de 142,8, 290,1 et 186 p. 100 (Tableau II). Il est à remarquer que les fluctuations de la créatinurie ne dépendent point étroitement de celles de l'indice protidique.

En effet, quoique la dégradation protidique augmente d'égale façon — soit de 47,9 et 50,4 p. 100 chez les Rats 2 (postpériode) et 1 (postpériode) —, la hausse de la créatinurie chez ces deux sujets n'en est pas moins très différente : la créatinurie dépasse son niveau normal seulement de 11,7 p. 100 chez le Rat 1 et de 107,1 p. 100, en revanche, chez le Rat 2 (Tableau II). Ces prodigieuses augmentations en p. 100 ne sont point factices car l'examen du tableau II dévoile des différences très importantes en valeur absolue entre prépériode, période fondamentale et postpériode.

Non seulement le plomb exalte la créatinurie tandis que s'accroît l'usure protidique mais il le fait encore, dans une moindre mesure il est vrai, alors que cette dernière s'annule ou se restreint même par rapport à la prépériode. Effectivement, la somme N. urée + N. NH_3 + N. NH_2 demeurant inchangée (Rats 1, période fondamentale, et 3, postpériode) ou même déclinant de

16 p. 100 (Rat 3, période fondamentale), la créatinurie n'en augmente pas moins respectivement de 17,6, 60 et 24 p. 100 (Tableau II). C'est là une nouvelle preuve du double processus qui régit la créatinurie ; sa grandeur étant gouvernée par celle du métabolisme protidique et son origine par une déviation de ce même métabolisme n'aiguillant plus vers l'urée certains déchets azotés (Terroine E. F. [25]).

c) *Caractères : répartition des excreta.*

Quelles qu'en soient les causes, il s'avère que dans la plupart des cas, l'organisme est d'autant plus apte à dégrader les protides jusqu'en leurs ultimes déchets que ceux-ci sont plus abondants. Or, c'est là une des originalités les plus insignes de l'action du plomb que son intervention dérobe précisément l'organisme à cette règle générale. Partageant avec quelques rares substances, entre autres l'acide salicylique, (Terroine Th. [28]), ce trait distinctif, le plomb ralentit donc l'uréogenèse alors qu'il aiguillone simultanément à un puissant degré la dépense protidique ; et ce trouble ne résulte point d'une entrave légère, mais bien d'une grave inhibition de l'une quelconque des opérations conduisant vers l'urée.

C'est parce que le seul examen des oscillations, en valeur absolue, du coefficient d'oxydation protidique, ne met point nettement en lumière ce ralentissement de l'uréogenèse que pour le mieux faire apparaître, nous avons adopté un mode inhabituel de présentation. Dans le Tableau III, en effet, ne figurent que les indices — calculés comme à l'habitude — qui se rattachent à la connaissance approfondie du seul métabolisme protidique. A tout instant, de plus, une confrontation des grandeurs des coefficients protidiques et de ce métabolisme illustre les écarts qui les séparent. Nous autorisant tout à la fois de l'importance que prennent ici les valeurs de l'azote indéterminé et de la nature uréifiable de cet azote — antérieurement démontrée par Mourot [17] — nous pensons rendre plus justement compte de l'intensité de la dégradation protidique en la traduisant par la somme N. urée + N. NH_2 + N. NH_3 + N. indéterminé à laquelle, pour être tout à fait complet, nous adjoignons encore la créatine. Enfin, pour rendre parfaitement comparables entre elles les fluctuations du métabolisme protidique, nous en avons évalué également l'intensité en kg./24 h.

Si la marche de l'uréogenèse est ralentie chez les animaux,

les modalités qu'affecte ce trouble sont diverses et valent qu'on s'y arrête, vu la rareté du phénomène. Trois cas, en effet, peuvent se présenter :

1) Le moins fréquent nous est fourni par le seul Rat 1 où la baisse du coefficient d'oxydation protidique, débutant dans la période fondamentale, se poursuit dans celle qui lui fait suite. Les chiffres suivants en apportent la preuve. Initialement de 19 mg.,55, l'administration de plomb élève la dégradation protidique à 29 mg., 54 ; pourtant, le coefficient d'oxydation protidique s'abaisse à 38 alors qu'il atteignait 56 auparavant. C'est à peine s'il retrouve, dans la postpériode, sa valeur première, soit 51, alors que le métabolisme protidique continue à s'exagérer légèrement, puisqu'il monte à 36 mg.,09 ; or, il aurait dû normalement s'accroître énergiquement.

2) Plus courant est le comportement des Rats 2 et 3. Ici, la chute du coefficient d'oxydation protidique apparaît lors de la suppression du plomb, tandis qu'au cours de son administration les variations sont peu démonstratives. N'en prenons pour modèle que le Rat 2. Le plomb active peu l'usure protidique qui, de 17 mg.,95 passe à 23 mg.,16 ; de même l'ascension du coefficient d'oxydation protidique est très médiocre, soit de 50 à 56. En revanche, il reste le même dans la postpériode, soit 58, alors pourtant qu'a doublé l'intensité du métabolisme. Chez le Rat 3, les mêmes faits n'apparaissent qu'en faisant appel aux grandeurs relatives de ce même métabolisme.

Pour curieux qu'apparaisse à première vue ce décalage de la baisse d'uréogenèse, reporté à la postpériode, il ne s'en trouve pas moins une explication plausible. N'avons-nous point constaté précisément lors d'administration de faibles doses — ce qui est le cas des Rats 2 et 3 — un retard dans leur réactivité au plomb ? Leur sensibilité à ce métal est la plus grande dans la postpériode tout simplement parce que, pour que soit nette l'influence du plomb, il faut qu'en circule dans le sang une quantité suffisante, somme de plusieurs jours de traitements. C'est donc dans la postpériode que se font sentir les conséquences d'administration du plomb, tant sur la grandeur de la dépense azotée totale que sur celle du métabolisme protidique ainsi que sur le caractère de ce dernier.

3) Enfin, plus particulièrement chez les Rats 4 et 5, s'effectue une véritable dissociation de l'allure de l'uréogenèse entre période fondamentale et celle qui lui fait suite. Tandis que dans

la première, il y a bien, comme dans la normale, montée parallèle de l'usure protidique et du coefficient d'oxydation protidique, dans la seconde ces deux grandeurs se désolidarisent complètement puisqu'elles évoluent en sens inverse. Le Rat 4 nous en fournit un exemple typique. Le métabolisme protidique a plus que doublé dans la période fondamentale, passant de 22 mg.,35 à 54 mg.,24 ; l'indice d'uréogenèse a, lui aussi, fortement augmenté de 66 à 83, mais il retombe dans la postpériode tandis que se maintient constamment élevée l'usure protidique. Pour le Rat 6, les faits sont moins nets car la chute du coefficient d'oxydation protidique dans la postpériode s'accompagne de celle du métabolisme.

Cet antagonisme déroutant, de prime abord, de l'uréogenèse dans la période fondamentale et dans celle qui lui succède est, en réalité, aisément compréhensible. La grandeur de l'uréogenèse se trouve en effet soumise à deux forces de sens contraire : la hausse du métabolisme protidique qui l'exalte et l'action du plomb qui l'abaisse. Chez les Rats 4, 5 et 6, chez qui est beaucoup plus intense que chez les trois premiers la stimulation de la dégradation protidique dans la période fondamentale, c'est cette grandeur qui régit celle du coefficient d'oxydation protidique qui, de ce fait, s'élève. En revanche, quoique aussi forte, sinon davantage, dans la postpériode, elle cède le pas au plomb qui, reprenant ses droits, inhibe alors l'uréogenèse.

Ainsi donc, chute constante, incontestable et profonde de l'uréogenèse n'accompagnant que peu fréquemment l'administration du plomb, mais étant toujours circonscrite, très souvent avec le plus d'ampleur, dans la postpériode, telle est la remarquable anomalie qu'occasionne le plomb.

S'opposant tout naturellement à celles du coefficient d'oxydation protidique, les valeurs du coefficient d'ammoniurie évoluent en sens inverse des premières. Ce qu'il importe essentiellement de noter, c'est que leur grandeur ne traduit aucune hausse anormale du taux de NH_3 ; c'est bien là la preuve que l'organisme n'est point en état d'acidose, conséquence d'un trouble du métabolisme lipidique provoqué par le plomb.

TABLEAU IV. — *Action du plomb sur le coefficient d'oxydation purique dans la D.A.E.S.*

Nature de la période	Coefficient d'oxydation purique
Rat 1 (7 mg.,1/kg. 24 h.).	
Prépériode	91
Période à plomb	84
Différence	— 7
Postpériode	85
Différence d'avec la prépériode	— 6
Rat 2 (7 mg.,4/kg. 24 h.).	
Prépériode	91
Période à plomb	89
Différence	— 2
Postpériode	88
Différence d'avec la prépériode	— 3
Rat 3 (7 mg.,6/kg. 24 h.).	
Prépériode	88
Période à plomb	90
Différence	+ 2
Postpériode	93
Différence d'avec la prépériode	+ 5
Rat 4 (17 mg.,6/kg. 24 h.).	
Prépériode	91
Période à plomb	96
Différence	+ 5
Postpériode	85
Différence d'avec la prépériode	— 6
Rat 5 (23 mg.,8/kg. 24 h.).	
Prépériode	94
Période à plomb	88
Différence	— 6
Postpériode	—
Différence d'avec la prépériode	—
Rat 6 (34 mg.,7/kg. 24 h.).	
Prépériode	94
Période à plomb	94
Différence	0
Postpériode	86
Différence d'avec la prépériode	— 8

Enfin, on ne saurait trop insister sur l'évolution particulièrement significative de l'azote indéterminé. Non seulement cette fraction uréifiable d'azote augmente, mais sa hausse est systématiquement la plus forte dans la postpériode (Rats 2, 3, 4, 5 ; Tableau II), époque où, précisément, le ralentissement de l'uréogenèse est le plus considérable. Sans doute, les valeurs nulles ou presque chez les Rats 2, 5 et 6 (Tableau II) de l'azote indéterminé dans la prépériode sont-elles certainement aberrantes. Il est acquis, en effet, que dans la D.A.E.S., la portion de cette forme uréifiable d'azote est toujours assez élevée (Mourot [17]). Cette réserve faite, l'ascension de l'azote indéterminé n'en demeure pas moins très grande et souligne par son ampleur le grave trouble d'uréogenèse auquel nous assistons. Le Rat 4, entre autres, nous fournira un modèle des modifications quantitatives de l'azote indéterminé et de leur simultanéité avec celles, inverses, du coefficient d'oxydation protidique. Celui-ci, qu'il nous en souvienne, était identique dans la pré- et la postpériode, tandis que doublait la dépense protidique. Or, l'azote indéterminé ne s'élève-t-il pas simultanément de 2,7 à 14 mg.,8 (Tableau II) ?

Sans doute est-il satisfaisant d'avoir dévoilé cette action frénatrice du plomb sur l'uréogenèse. Pourtant, nous n'avons accompli, ce faisant, que la partie la plus aisée du travail. A quelle étape de la marche du radical NH_2 vers l'urée se produit l'intervention du métal venant en suspendre la poursuite ? C'est là un problème qui ouvre une voie encore entièrement vierge à des recherches ultérieures.

Au total, l'emprise du plomb sur le métabolisme protidique est profonde et complète. Il n'est point un élément de ce métabolisme qui ne soit modifié tant qualitativement que quantitativement. Régie par les fluctuations de la dépense azotée globale, la dégradation protidique est d'autant plus vive que s'exalte la première. Et, de même que persiste ou qu'apparaît l'exagération d'usure totale dans la postpériode, de même se comporte le métabolisme protidique. Celui-ci présente, de plus, une hausse remarquable de l'azote indéterminé, dont il faut tenir compte dans l'évaluation de sa grandeur. La fragilité de la créatinurie est, après tant d'autres assauts, en but à ceux du plomb qui, non seulement, l'exagère simultanément avec le métabolisme protidique mais alors même que ce dernier décline. Sans pouvoir, enfin, préciser en quelles de ses étapes elle est atteinte, l'uréogenèse est profondément amoindrie. La hausse de l'azote indé-

terminé le confirme. Telle est dans son ensemble l'action du plomb sur le métabolisme protidique dont cette étude apporte la primauté.

3°) Le métabolisme purique.

A. — *Le métabolisme purique endogène.*

Les Rats 1 à 6 font en grandeur et en caractère l'objet de son étude.

a) *Grandeur.* — Tendance indéniable du métabolisme purique à baisser, un coup d'œil jeté sur le Tableau II, suffit pour s'en assurer. Seul, le Rat 2 (Tableau II) se singularise puisque chez lui, tout au contraire, s'accroît progressivement, la somme N. allantoïne + N. des corps puriques. La chute, hormis cette exception, qu'affecte cette somme peut du reste revêtir deux aspects différents : ou bien, comme seul en offre un modèle le Rat 1, débutant dans la période fondamentale, elle s'accentue davantage encore dans la postpériode ; ou bien, cas plus fréquent, à une ascension du métabolisme simultanée à l'administration succède une chute (Rats 3, 4, 5 et 6 ; Tableau II) qui, fait digne d'attention, peut, en grandeur, compenser la hausse initiale (Rats 4 et 6 ; Tableau II).

Si l'orientation générale du métabolisme purique est en voie de baisse, celle-ci ne se dessine point nettement lors de l'emploi de petites doses de plomb ; absente chez le Rat 2, cette diminution est parfaitement insignifiante chez le sujet 3 (Tableau II). Seul, le Rat 1 ne recevant pourtant que 7 mg.,1 de plomb dépasse, dans sa chute du métabolisme purique, les Rats 4 et 6 dont les doses sont pourtant triples et quintuples (Tableau II). Cette baisse revêt chez ces trois sujets une ampleur s'étageant entre — 20 environ et — 46,8 p. 100. La restriction en valeur absolue, cette fois, de la somme N. allantoïne + N. des corps puriques portant sur 1 à 3 mg. témoigne bien de l'importance assez considérable du phénomène.

Quant aux causes présidant à cette chute du métabolisme purique, elles peuvent être de double origine : troubles d'excrétion des déchets puriques ou diminution de leur production. Intervention purement rénale du plomb, s'opposant à l'expulsion de ce déchet hors des reins, c'est là une interprétation que heurtent les objections suivantes. Tout d'abord, en effet, il est à noter une parfaite indépendance des fluctuations du volume

urinaire et de celle de la somme N. allantoïne + N. corps puriques. Sans doute, la grandeur de la seconde se restreint-elle parallèlement à celle du premier chez le Rat 1 (Tablau II). En revanche, c'est alors que s'abaisse le volume urinaire qu'augmente le métabolisme purique des Rats 4, 5 et 6 et qu'inversement il diminue tandis que retourne à la normale ou même que s'amplifie le débit urinaire (Tableau II). Considérer les reins comme une barrière moins aisée à franchir pour les corps puriques que pour les autres déchets azotés présente une autre difficulté. On connaît, en effet, l'action excitosecrétoire des acides aminés sur le rein. C'est à elle qu'est dû l'accroissement des déchets puriques lors de la substitution d'une alimentation protéique à une alimentation ternaire (Moraczewski, Grzycki, Jankowski et Sliwinski [15, 16] ; Lockie et Hubbard [12]). C'est par suite de sa diminution, le glycocolle libre disparaissant pour donner de l'acide hippurique, que l'excrétion d'acide urique baisse chez l'homme intoxiqué par l'acide benzoïque (Quick [22]). Or, qu'advient-il lors d'administration de plomb ? Sans doute, le taux des déchets puriques s'accroît-il chez le Rat 2 et dans la période fondamentale chez les sujets 3, 4, 5 et 6 cependant que s'élève simultanément le métabolisme protidique. Pourtant, dans la postpériode des sujets 4, 5 et 6, dans cette dernière comme dans la période fondamentale pour le Rat 1, c'est précisément quand augmente la dégradation des protides que décline la grandeur du métabolisme purique (Tableau II). C'est donc lorsque est accrue la libération des acides aminés et leur circulation dans le sang ; lorsque, de ce fait, l'activité secrétoire du rein se trouve renforcée que le rejet des déchets puriques s'amoindrit. Il est donc bien difficile de chercher, dans une simple modification de l'activité rénale, la cause de la chute marquée de l'excrétion purique.

Mais si c'est à une chute de la production que l'on impute cette dernière, encore faudrait-il connaître l'origine d'une telle altération. La résistance accrue des purines à l'usure en est-elle responsable ? Cela est peu vraisemblable tant est extrême la petitesse de cette usure purique endogène réelle. Elle n'atteint tout au plus, comme le montrent les travaux de Terroine E. F. et Mourot [27] d'une part, Terroine E. F., Champagne et Mourot [26] de l'autre, que le cinquième du catabolisme apparent, dont la grandeur découle de l'évolution des protéines vers les purines. Beaucoup plus plausible est l'éventualité d'une capacité de synthèse atténuée. En effet, comme nous l'indiquions

précédemment, le rejet des déchets puriques est amoindri, tandis que s'élève très fortement la dégradation des protéines génératrices de purines. Il n'est donc point interdit de penser que le plomb détourne vers l'urée des générateurs de purines tels que l'arginine et l'histidine.

b) *Caractères : Répartition des excreta.* — Profonde est l'influence du plomb sur le métabolisme purique, puisque non content d'en amoindrir la grandeur, ce corps en remanie également les caractères. En effet, à la seule exception du Rat 3, tous les animaux témoignent d'une chute dans le coefficient d'oxydation purique (Tableau IV). Chute qui, hâtons-nous de l'ajouter, n'est point considérable. Cette dernière traduit-elle, au surplus, un ralentissement réel des processus oxydatifs ?

Kraft-Mourot [10] ne nous montre-t-elle point, en effet, que peuvent se dégrader en urée 20 p. 100 d'allantoïne ? Si donc, le taux de cette substance décroît, loin d'être une preuve d'une entrave à sa formation, ce peut être, tout au contraire, une conséquence d'une exagération de sa dégradation. Notons en passant que s'il en est bien ainsi, la formule du coefficient d'oxydation purique est incomplète, de l'urée devrait y figurer.

Quoiqu'il en soit, on ne peut taxer de fictive comme nous le supposons la baisse de cet indice. Soit en effet, le fragment terminal de la longue chaîne de réactions qui conduit à l'urée un acide nucléinique : ....N aminopurique $\xrightarrow{1}$ N oxypurique $\xrightarrow{2}$ ac. urique $\xrightarrow{3}$ allantoïne $\xrightarrow{4}$ urée.

Il est bien évident qu'une modification survenant dans les derniers maillons de la chaîne retentira de proche en proche sur les étapes précédentes. C'est ainsi que, si la dégradation d'allantoïne en urée s'amplifiait, celle de l'acide urique en allantoïne, des bases puriques en acide urique, etc... s'amplifieraient également. Et de même que cette opération provoquerait la baisse du taux de l'allantoïne, de même elle diminuerait celui de l'acide urique, puis des bases puriques, etc... Or, ce n'est point ici le cas, bien au contraire. Ou bien, en effet, les corps puriques demeurent intangibles (Rat 1, Tableau I) ; ou bien même, ce qui est le plus fréquent, ils augmentent (Rat 2, 4, 5) pouvant même aller jusqu'à doubler, par exemple 0,42 contre 0,83 chez le Rat 6 (Tableau I).

C'est donc assez intensément qu'est modifié le métabolisme purique. Le plomb en fait rétrograder l'intensité, il inhibe en outre quelque peu l'oxydation des corps puriques en allantoïne. Constatations dont la seconde est inaugurée par cette étude, le

coefficient d'oxydation purique n'ayant jamais été déterminé jusqu'ici, et dont la première se trouve — pour quelque dose que ce soit — en contradiction avec les résultats antérieurement acquis sur animal dans des conditions expérimentales irrationnelles (Scaglioni [24] ; Pohl [19]).

B. — *Le métabolisme purique exogène.*

Pour certaine que soit cette restriction qualitative et quantitative du métabolisme purique endogène, le mécanisme intime de cette anomalie nous demeure énigmatique. C'est ainsi que, malgré la très grande probabilité d'une diminution dans la capacité de synthèse des corps puriques, il serait prématuré d'écarter l'éventualité d'une entrave apportée à l'élimination de ces déchets. Aussi, dans l'espoir d'apporter quelques précisions supplémentaires touchant l'action du plomb sur le métabolisme purique — que d'encre pourtant les auteurs n'ont-ils point déjà fait couler à la poursuite de cette enquête — nous avons, pour tenter de renforcer cette action, exagéré ce métabolisme par un apport extérieur d'azote urique.

Avant de pénétrer dans le cœur du sujet quelques remarques préalables s'imposent. L'ensemble des résultats est exposé dans le Tableau V. Les moyennes qui y sont consignées dérivent de déterminations quotidiennes. Seules, celles des corps puriques — de par leur faible concentration — proviennent de la somme de deux récoltes.

L'excès d'azote urique a été fourni sous forme d'acide urique ou plutôt d'urate de lithium. Nous avons préféré ce sel à d'autres, l'ion lithium ayant une certaine capacité diurétique pouvant heureusement contre-balancer l'influence inverse généralement exercée par le plomb. Très lent à se dissoudre, même au bain-marie, l'urate de lithium, tout au moins à la concentration par nous utilisé, soit de 1 g.,2 p. 100, se redépose à la longue. C'est là une remarque qui, nous ayant échappé au moment opportun, nous attira une certaine déconvenue. Par la faute, en effet, de la réapparition à l'état solide d'une certaine quantité de sel de lithium, la concentration de nos solutions injectables fut abaissée les deux derniers jours de la période à ac. urique seul et le premier de celle où l'on administre simultanément l'acide urique et le plomb.

TABLEAU V. — *Action du plomb sur le métabolisme purique exogène.*
(Le régime glucidique est toujours commencé 8 à 10 jours avant le début des mesures).

[Moyennes quotidiennes].

Nature de la période	Durée de la période	Poids de l'animal		Volume urinaire	N total	N allantoïne	N des corps puriques	Appétit
		initial	terminal					
	jours	g.	g.	cm³	mg.	mg.	mg.	
Rat 7 (♀).								
Prépériode	4	175	160	45,5	27,4	6,32	0,45	
Période à ac. urique (8 mg.,4 N urique/24 h.)	4	160	150	44	39,2	10,4	0,54	
Période à ac. ur. (8 mg.,4 N urique 24 h.) + plomb (12 mg./kg. 24 h.)	2	150	145	33	41,8	14,0	0,39	
(mort au bout du 2e jour).								
Rat 8 (♀).								
Prépériode	4	147	135	40,5	26,2	7,1	0,54	
Période à ac. urique (7 mg.,2 N urique/24 h.)	4	135	127	31,7	43,2	12,5	0,68	
Période à ac. ur. (7 mg.,2 N urique/24 h.) + plomb (14 mg./kg. 24 h.)	3	127	113	28,6	43,4	10,4	0,57	
(mort au bout du 3e jour).								
Rat 9.								
Prépériode	3	140	135	17,0	30,3	7,97	0,16(?)	assez-bon
Période à ac. urique (6 mg.,44 N urique/24 h.)	4	135	135	31	37,6	12,0	0,42	do
Période à ac. ur. (6 mg.,44 N urique/24 h.) + plomb (14 mg.,5/kg. 24 h.)	4	135	110	21	75,3	14,0	0,31	très mauvais
(mort au bout du 4e jour).								
Rat 10.								
Prépériode	3	193	190	41	26,3	8,31	—	assez-bon
Période à ac. urique (8 mg.,86 N urique/24 h.)	4	190	182	37,5	49,5	19,81	0,20	bon
Période à ac. ur. (8 mg.,86 N urique/24 h.) + plomb (9 mg.,66/kg. 24 h.)	4	182	158	26,5	68,4	16,75	0,37	médiocre
(mort au bout du 4e jour).								
Rat 11 (♀).								
Prépériode	3	220	220	38,6	30,0	10,21	—	très bon
Période à ac. urique (9 mg.,1 N urique/24 h.)	4	220	196	52	56,6	17,50	0,33	excellent
Période à ac. ur. (9 mg.,1 N urique/24 h.) + plomb (10 mg.,1/kg. 24 h.)	4	196	172	20	58,1	16,25	0,33	très mauvais
(mort au bout du 4e jour).								

Au lieu donc de recevoir respectivement 6 mg.,44, 8 mg.,86 et 9 mg.,21 d'azote urique par 24 h., le Rat 9 n'en reçoit plus que 5 mg.,48 et les sujets 10 et 11 que 7 mg.,85. Encore ces valeurs, déterminées après coup, sont-elles peut-être au-dessus de la vérité. Sitôt aperçu le grave inconvénient de ce dépôt, une solution fraîche d'urate de lithium — aux concentrations coïncidant avec celles initialement choisies — fut immédiatement repréparée et utilisée durant les trois jours de la dernière phase de l'expérience. Malgré l'inexactitude regrettable dont cette négligence entache nos résultats, nous avons pensé qu'elle n'était pas de force à porter atteinte à leur validité et qu'elle se fondrait dans l'évaluation des moyennes quotidiennes.

Quant aux doses d'azote urique, le choix de leur grandeur — entre 42 et 52 mg. par kg./24 h. — a été inspiré d'études antérieures (Kraft-Mourot [10]). Nous avons toutefois préféré laisser subsister dans le Tableau V, la dose quotidienne d'acide urique sans la rapporter au kg. afin de rendre plus rapidement apparent le sort de ce corps affluant ainsi en excès dans l'organisme.

Etant acquises ces données préliminaires, il nous est alors loisible de dégager le mode d'action du plomb sur la grandeur du métabolisme purique exogène.

a) *Grandeur.* — X. Allantoïne. — Loin de renforcer nos précédentes acquisitions, les nouvelles ne sont qu'incohérences et contradictions. Ce n'est pas dans moins de trois directions différentes que divergent en effet les fluctuations de l'allantoïne. L'importance du problème en jeu nécessite de détailler ces orientations contradictoires :

1) Chute d'allantoïne. — Ainsi donc, si énergique est l'action du plomb qu'elle est susceptible de diminuer le taux de ce déchet alors même qu'est accrue artificiellement l'ampleur du métabolisme purique. Cette baisse d'allantoïne est bien significative puisqu'elle se produit soit à égalité d'excrétion totale (Rat 8), soit même que cette dernière augmente (Rat 10, Tableau V).

Les chiffres ci-dessous empruntés au Tableau V illustrent ces faits dont servent de modèles les Rats 8 et 10.

	Période à ac. urique seul		Période à ac. urique + Plomb	
Rats n°	N. total (mg.)	N. allantoïne (mg.)	N. total (mg.)	N. allantoïne (mg.)
8	43,2	12,5	43,4	10,4
10	49,5	19,81	68,4	16,75

Confirmation bien peu stable cependant de l'activité restrictive antérieurement reconnue du plomb, puisqu'ébranlée par deux autres résultats totalement différents.

2) Intangibilité de l'allantoïne. — Ce cas, offert par le Rat 11, pourrait à la rigueur s'expliquer comme une exception à la tendance générale de ce déchet à diminuer. Et de fait, le Rat 2 (Tableau II), pour une dose de plomb plus petite il est vrai — 7 mg.,6 contre 10 mg.,1 — accusait la même insensibilité à l'intervention du métal.

3) Ascension de l'allantoïne. — Plus déroutante encore est l'augmentation que subit l'excrétion de ce déchet, à égalité d'azote total avec la période précédente (Rat 7), ou lorsque s'accroît la dépense azotée (Rat 9). C'est ce dont rend compte la comparaison des valeurs suivantes :

Rats n°	Période à ac. urique seul		Période à ac. urique + Plomb	
	N. total (mg.)	N. allantoïne (mg.)	N. total (mg.)	N. allantoïne (mg.)
7	39,2	10,4	41,8	14,0
9	37,6	12,0	75,3	14,0

Sans doute peut-on arguer que chez les Rats 4 et 6, tout particulièrement, on observe également une hausse d'allantoïne simultanée à l'administration de plomb ; la chute d'excrétion de celle-ci étant reportée à la postpériode (Tableau I). Il n'est point exclu de supposer que dans un retour ultérieur à une phase sans plomb — études auxquelles ne se sont point malheureusement prêtés nos animaux qui ont succombé trop tôt — on n'eut point assisté également à une évolution d'allantoïne antagoniste de la précédente. Pour vraisemblable que soit cette allégation, il n'en reste pas moins que les variations capricieuses de l'allantoïne telles qu'elles nous apparaissent dans le Tableau V sont décevantes en regard des résultats si homogènes dont nous gratifiait ce déchet à la D.A.E.S.

XX. — Corps puriques. — Exception faite du Rat 10 dont les corps puriques doublent sous l'effet du plomb, les oscillations de ces produits sont nuls (Rat 11) ou manifestent une tendance bien insignifiante à la baisse (Rats 7, 8, 9 ; Tableau V). Infimes en vérité sont ces variations si l'on songe que celle dont l'ampleur est la plus grande (Rat 10) ne porte point même sur le mg. alors que l'on injecte pourtant de 6 à 9 mg. d'azote urique. Ainsi donc le plomb apparaît impuissant à modifier le taux des opérations qui président à la transformation de l'acide urique en

allantoïne. Il n'en altère point le processus, sinon nous en aurions été avertis par une hausse considérable des corps puriques.

b) *Caractères : répartition des excreta.* — Que le plomb n'entrave point l'oxydation de l'acide urique, aux preuves précédentes se dégageant de l'examen des moyennes quotidiennes (Tableau V), s'ajoutent celles qu'apporte l'invariabilité des valeurs du coefficient d'oxydation purique, faits que rendent évidents les chiffres suivants :

Rats n°	Coefficients d'oxydation purique	
	période à ac. urique seul	période à acide urique + plomb
—	—	—
7	98	97
8	94	94
9	96	90
10	99	97
11	98	98

Mais alors, comment concilier ces faits avec la chute précédemment enregistrée de ce même coefficient à la D.A.E.S. ? Il y a là une contradiction déroutante. En effet, pour légère que soit cette chute, elle n'en demeure pas moins malaisée à comprendre, puisqu'on ne peut l'imputer à une inhibition, fut-elle partielle, de l'activité de l'uricase. Comment, s'il en était ainsi, expliquer qu'il n'en subsiste plus trace quand, au catabolisme purique endogène, on en substitue un exogène ? En définitive donc, cette étude si riche de promesses se révèle parfaitement stérile et cela très vraisemblablement parce qu'interviennent deux causes d'erreurs depuis longtemps connues qui viennent masquer ou déformer l'influence du plomb inapte à les vaincre.

Tout d'abord, en effet, administrée en injection intrapéritonéale comme c'est le cas présent, l'acide urique se comporte comme une substance toxique (*). Fort suggestive à cet égard est la confrontation au cours de la période à acide urique seul, de l'extra azote total et de l'extra azote urique :

Rats n°	N. total rejeté en excès sur la prépériode (mg.)	Doses d'N. urique administrées (mg.)
—	—	—
7	+ 11,8	8,4
8	+ 17,0	7,2
10	+ 23,2	8,86
11	+ 26,6	9,1

(*) On trouvera dans le travail de Kraft-Mourot [**10**] une analyse plus détaillée de cette action toxique.

Ainsi l'extra azote total peut tripler en regard de l'azote urique administré. Dans ces conditions combien sont hasardeuses toutes tentatives de rendre compte de la signification des fluctuations du métabolisme purique. Celles-ci étant la résultante des variations strictement endogènes et normales et de celles qu'occasionne le surplus d'acide urique, auxquelles s'ajoutent enfin les modifications aberrantes que déclenche tout effet toxique. Ce type d'expérience est, du reste, particulièrement meurtrier car à l'action déjà pernicieuse que manifeste l'acide urique on superpose celle, nocive également, du plomb. La conséquence en est inéluctable : pas un de nos animaux ne résiste à une telle secousse et tous succombent quand la durée d'administration conjuguée de ces deux susbtances excède quatre ou même deux jours. L'appétit, moyen ou bon durant les deux premières périodes, s'annule du reste dans la dernière sans entraîner toutefois des modifications aberrantes de l'azote total. Seul le Rat 9, au matin de sa mort, accuse une montée typique d'excrétion azotée totale qui, de 57 mg., passe à 155 mg. (d'après les valeurs quotidiennes, non reportées au Tableau V).

Ce genre d'études est la proie d'une seconde difficulté, source d'incertitude et d'insécurité. Non seulement, en effet, l'acide urique introduit en excès par voie d'injection est toxique, mais encore l'aptitude de l'organisme à le détruire est sujette à des variations individuelles considérables. Le taux de la transformation de cette substance en allantoïne subit en effet — nos chiffres le montrent à la suite de ceux de Kraft-Mourot [10] notamment — de capricieuses fluctuations. Dans ces conditions, c'est sur un véritable sable mouvant que nous tentons d'asseoir nos résultats qui ne présentent, du fait de cette base changeante d'étude, plus aucun élément de comparaison entre eux.

Tout au plus pouvait-on espérer que le plomb restreigne chez tous ce taux variable de récupération de l'allantoïne ; or, comme le rendaient déjà visible les valeurs des coefficients d'oxydation purique, le tableau suivant montre qu'il n'en est rien, tout au moins de façon systématique :

Rats n°	N. ac. urique administré (mg.)	Période à ac. urique seul		Période à ac. urique + plomb	
		Extra N. de l'allantoïne (mg.)	Pourcentage de N. urique transformé en allanto ne	Extra N de l'allantoïne (mg)	Pourcentage de N. urique transformé en allantoïne
—	—	—	—	—	—
7	8,4	+ 4,1	50	+ 5,16	66
8	7,2	+ 5,4	75	+ 3,2	44
9	6,4	+ 4,0	62	+ 7,6	110
10	8,86	+ 11,5	130	+ 7,89	89
11	9,1	+ 7,3	80	+ 7,15	79

Ainsi : toxicité de l'acide urique injecté déclenchant des phénomènes secondaires aberrants, inconstance dans le taux de transformation de ce corps en allantoïne, concentration trop considérable de cette dernière masquant les fluctuations qu'elle subit à la D.A.E.S., tels sont les graves obstacles qui ont rendu cette étude improductive. Il semble donc qu'il faille s'en tenir aux seules données solides mais incomplètes qu'ait apportées l'étude du métabolisme purique endogène : chute de la grandeur du métabolisme purique, que l'origine en soit rapportée à l'élimination ou à la production, et ralentissement des processus oxydatifs.

4°) *Créatinine.* — A la hausse de créatine précédemment reconnue s'oppose une légère baisse de créatinine. N'est-ce point là un remarquable balancement, indice de perturbations dans les opérations habituelles qui président à la transformation de créatine en créatinine ? Nullement. La chute d'excrétion de créatinine ne correspond point quantitativement à la montée de créatinurie : — 0,08 contre + 1,39 (Rat 4, Période fondamentale, Tableau II) ; — 0,14 contre + 1,29 (Rat 6, Postpériode, Tableau II). Ainsi donc, alors que tous les autres éléments du métabolisme azoté subissent la profonde empreinte du plomb, seule la créatinine demeure pratiquement invariable. La diminution que subit son excrétion est, en effet, insignifiante et peut, au surplus, s'expliquer par la chute du poids des rats expérimentés.

DEUXIÈME PARTIE.

Intoxication chronique.

---

§ 1. — Résultats expérimentaux.

Pour plus de clarté, nous avons groupé dans le Tableau VI toutes les indications relatives à l'intoxication saturnine lente, subie par les Rats 12 à 19. Tous reçoivent quotidiennement une nourriture mixte abondante additionnée d'une solution d'acétate de plomb. Sous cette forme la quantité journellement offerte de

métal varie entre 25 et 1000 mg. Elle se fixe le plus souvent autour de 200 à 300 mg. Si les doses du toxique présentent de si considérables écarts, c'est que le choix de leur grandeur est chaque jour la résultante de deux préoccupations : d'une part, donner suffisamment de plomb pour vaincre la résistance connue des rats à ce métal ; d'autre part, n'en point donner trop de crainte d'une issue fatale. L'aspect du sujet, son appétit, son poids, constituent à cet égard autant d'indices de son état sanitaire aidant à déterminer quotidiennement la quantité de plomb qu'il convient d'ajouter à son alimentation. Au surplus, faisant subir le même traitement à un plus grand nombre de sujets que nous n'en utiliserons pour l'expérimentation ultérieure, le décès de l'un d'entre eux nous avertit immédiatement de la conduite à tenir à l'égard des survivants. Bien entendu, nous ne pouvons apporter aucune précision sur les quantités de toxique ayant réellement pénétré dans l'organisme : celles-ci dépendent en effet de la voracité plus ou moins grande que mettent les sujets à se nourrir. D'une façon générale, leur appétit est excellent. C'est bien ce que traduit du reste leur poids qui, mesuré de loin en loin, ne décroît que légèrement (Rats 19, 18 et 15), reste stationnaire (Rat 17) ou même peut s'accroître de 15 à 30 g. (Rats 12, 13 et 16). A la différence des chats, chiens, lapins — espèces plus sensibles au plomb expérimentées par Pavloff [18] — appétit et poids de nos rats ne laissent donc point que d'être parfaitement normaux tout au long de la phase d'intoxication qui peut cependant se prolonger de 31 à 51 jours.

§ 2. — Les symptômes de l'intoxication chronique.

Avant que de rechercher le retentissement éventuel du saturnisme sur le métabolisme azoté, encore est-il primordial de s'assurer que la longue période d'intoxication préliminaire à l'expérimentation a su provoquer chez nos sujets des troubles nets, durables et spécifiques.

La mort de 5 sur 15 des animaux soumis à l'intoxication lente — et cela au bout de 20 à 40 jours de traitement — apporte déjà une indication, quoiqu'insuffisante, de la sévérité de ce dernier.

TABLEAU VI. — *Résultats expérimentaux relatifs à l'intoxication saturnine lente.*

Rats n°	Durée de l'intoxication et répartition des doses de plomb administrées durant cette période (mg./24 h.)	Evolution du poids du sujet au cours de l'intoxication (g.)					
12	42 jours : 7 j./25 + 19 j./100 + 3 j./200 + 6 j./400 + 2 j./600 + 4 j./200	1er j. 200	9e j. 198	12e j. 195	15e j. 200	22e j. 215	31e j. 220
13	d°	210	210	210	210	215	225
14 (♀)	d°	168	175	172	170	180	170
15* (♀)	31 jours : 3 j./25 + 9 j. interruption + 13 j./100 + 3 j./200 + 6 j./400 + 2 j./600 + 4 j./200	195 à 180 g.					
16	51 jours : 17 jours/1000 mg. + 12 jours/500 + 22 jours/300	1er j. 190	17e j. 200	30e j. 220	37e j. 225	45e j. 227	
17	46 jours : 12 jours/1000 mg. + 12 jours/500 + 22 jours/300	1er j. 167	12e j. 150	25e j. 180	32e j. 173	40e j. 175	
18	43 jours : 9 jours/1000 mg. + 12 jours/500 + 22 jours/300	1er j. 210	9e j. 180	22e j. 190	29e j. 200	37e j. 195	
19	d°	1er j. 202	9e j. 165	22e j. 190	29e j. 190	37e j. 190	

(*) 3 jours après le début de l'intoxication la rate 15 met bas. On note qu'elle mange ses petits. Reprise de l'intoxication après 9 jours d'interruption.

Cependant les preuves rigoureuses et précises de l'efficacité de l'intoxication ne peuvent nous être fournies que par la connaissance des modifications individuelles survenues pour chacun de nos animaux, tant dans la composition sanguine que dans les caractères anatomiques de certains organes, indices tous deux très sensibles à l'action du plomb (*).

(*) Nous rappelons que nous devons la connaissance des modifications individuelles survenues chez chacun de nos animaux intoxiqués à la compétence et à l'amabilité de M. le Professeur Martin en ce qui concerne l'étude anatomo-pathologique des organes, du Docteur Aschkenasy, pour l'étude du sang.

1° Symptômes sanguins.

Parmi les signes tout à la fois les plus spécifiques et les plus hâtifs de l'imprégnation saturnine lente figurent, au premier chef, les altérations des globules rouges. On les trouve toutes consignées en détail dans le tableau VII. Il importe de dégager que, chez le rat, pourtant particulièrement résistant, nous retrouvons, comme chez l'homme, les quatre plus fondamentaux d'entre les troubles globulaires provoqués par le plomb : abaissement du nombre des hématies, chute du taux de l'hémoglobine, augmentation des normoblastes ou hématies nucléées, apparition de granulations basophiles.

Chez tous nos sujets, l'anémie est profonde à la fin de la phase d'intoxication. Le taux des globules rouges décline, en effet, d'une moyenne de 9 à 10.000.000 par cm^3 de sang à celle, bien inférieure de 5 à 6.000.000. A la suite d'une diète strictement glucidique et exempte de plomb, diète consécutive à la période d'administration de ce métal et d'une durée de 20 jours environ, l'anémie peut tendre à s'atténuer (Rats 12, 13 et 16). Toutefois, le sang est loin de retrouver son abondance première en globules rouges, le nombre de ceux-ci oscillant autour de 7.000.000, valeur qui est encore nettement inférieure à la normale. Parfois aussi, le saturnisme est suffisamment grave pour que l'anémie se maintienne maxima, fut-ce 20 jours après la suppression du plomb (Rats 15, 18 et 19).

L'appauvrissement des hématies en hémoglobine est une autre caractéristique dominante de l'empoisonnement plombique insidieux. Infailliblement, en effet, se manifeste une chute du taux d'hémoglobine qui, des valeurs normales de 80 à 85 p. 100 s'abaisse à celles, aberrantes, s'étageant entre 55 et 25 p. 100. Le taux d'hémoglobine des hématies, non seulement maintient son infériorité, mais souvent l'accentue (Rats 16 et 18) alors que l'administration de plomb est suspendue depuis trois semaines.

Tentant de lutter contre son inquiétante anémie l'organisme multiplie ses globules jeunes encore nucléées ou normoblastes. C'est ainsi que, rares dans les conditions normales — n'équivalent-ils pas seulement à 3 p. 100 des leucocytes — ils affluent de prodigieuse façon dans le saturnisme puisqu'ils peuvent alors être, avec les leucocytes, dans le rapport de 270 à 100 (Rat 17). Comme les deux précédents, ce caractère pathologique peut même s'amplifier lors de la détermination consécutive à la

TABLEAU VII. — *Caractères comparés des globules rouges du sang chez des sujets normaux et atteints de saturnisme.*

Sujets n°	Nature de la période où se situent les déterminations	I Taux — Nombre des globules rouges	I Taux — Taux d'hémoglobine en p. 100	I Taux — Rapport des normoblastes aux leucocytes	II Présence de granulations basophiles	III Autres aspects anormaux des globules rouges
12	1) Immédiatement avant l intoxication (*)	10.000.000	80-85	3/100	—	—
	2) Immédiatement après 42 jours d'intoxication	6.460.000	—	très élevé	+	1) anisocytose avec prédominance de macrocytose. 2) anisochromie avec hypochromie.
	3) Après 20 jours d'inanition protéique — sans administration de plomb — succédant immédiatement à la période 2	7.800.000	55	2/100	0	anisocytose et anisochromie légères
13	1) Immédiatement avant l intoxication (*)	10.000.000	80-85	3/100	—	—
	2) Immédiatement après 42 jours d'intoxication	7.210.000	—	très élevé	+	mêmes lésions que le rat 12, mais moins accentuées.
	3) Après 20 jours d'inanition protéique — sans administration de plomb — succédant immédiatement à la période de 2	8.800.000	54	92/100	+	graves lésions.
14	1) Immédiatement avant l'intoxication (*)	9.000.000	80-85	3/100	—	—
	2) Immédiatement après 42 jours d'intoxication	8.300.000	—	très élevé		lésions analogues à celles du rat 13.
	3) Mort au bout de 19 jours d'intoxication protéique — sans administration de plomb — succédant immédiatement à la période 2	—	—	—	—	—
15	1) Immédiatement avant l'intoxication (*)	9.500.000	80-85	3/100	—	—
	2) Immédiatement après 31 jours d'intoxication	6.860.000		élevé	+	lésions légères.
	3) Après 20 jours d'inanition protéique — sans administration de plomb — succédant immédiatement à la période de 2	6.500.000	51	18/100		légères lésions, anisocytose notamment.

Notes (*). — Valeurs non déterminées, mais empruntées à celles moyennes de sujets normaux de même poids.

TABLEAU VII (*suite*).

Sujets n°	Nature de la période où se situent les déterminations	I Taux — Nombre des globules rouges	I Taux — Taux d'hémoglobine en p. 10	I Taux — Rapport des normoblastes aux leucocytes	II Présence de granulations basophiles	III Autres aspects anormaux des globules rouges
	1) 11 jours après le début de l'intoxication	8.800.000	80-85 (*)	3/100	0	presque pas de lésions.
16	2) Immédiatement après 51 jours d'intoxication	6.400.000	47	55/100	+	graves lésions, en particulier anisocytose avec prédominance de macrocytose.
	3) Après 17 jours d'inanition protéique — sans administration de plomb — succédant immédiatement à la période 2	7.000.000	35	90/100	0	Très graves lésions globulaires : anisocytose, polychromatophylie.
17	1) 7 jours après le début de l'intoxication.	9.170.000	80-85 (*)	taux normal 3/100	0	0
	2) Immédiatement après 46 jours d'intoxication	6.600.000	45	270/100	+	très graves lésions.
	3) Mort au bout de 17 jours d'inanition protéique — sans administration de plomb — succédant immédiatement à la période 2	—	—	—	—	—
18	1) 7 jours après le début de l'intoxication.	9.070.000	80-85 (*)	2/100	0	anisocytose légère.
	2) Immédiatement après 43 jours d'intoxication	4.700.000	30	160/100	+	graves lésions.
	3) Après 17 jours d'inanition protéique — sans administration de plomb — succédant immédiatement à la période 2	5.100.000	25	248/100	rare	très graves lésions.
19	1) 7 jours après le début de l'intoxication.	9.550.000	80-85 (*)	taux normal	0	0
	2) Immédiatement après 43 jours d'intoxication	6.300.000	32	46/100	+	lésions globulaires.
	3) Après 17 jours d'inanition protéique — sans administration de plomb — succédant immédiatement à la période 2	5.400.000	31	82/100	rare	graves lésions. 1) anisocytose avec prédominance de macrocytose. 2) polychromatophylie.

Notes (*). — Valeurs non déterminées, mais empruntées à celles moyennes de sujets normaux de même poids.

période d'inanition protéique. Pour 100 leucocytes, on note alors 248 ou 82 normoblastes, tandis qu'au bout de 43 jours d'administration de plomb leur rapport n'était, avec ces mêmes leucocytes, que de 160 et 46 à 100 (Rats 18 et 19, Tableau VII). Pourtant cette réaction défensive contre l'anémie est parfaitement vaine puisqu'elle s'arrête à mi-chemin. Impuissante à expulser les noyaux hors des cellules des normoblastes, elle ne peut provoquer leur maturation en hématies, seules physiologiquement actives. Accablés par la nécessité de contrecarrer son anémie par un apport incessant de globules rouges, les organes hématopoïétiques les livrent trop hâtivement, encore imparfaits et, de ce fait, inutiles.

Les granulations basophiles, spécifiques aussi du saturnisme, apparaissent toujours également dans les globules rouges de nos sujets ; elles n'y sont cependant point abondantes et souvent s'évanouissent (Rats 12 et 16) ou s'atténuent (Rats 18 et 19) lors de la suppresion du plomb.

A ces quatre anomalies d'une importance clinique fondamentale pour le diagnostic du saturnisme, il faut joindre encore de graves lésions globulaires que traduisent tout particulièrement les phénomènes d'anisocytose (inégalité de volume des hématies) et de polychromatophilie (inégalité de colorabilité des hématies). Vingt jours après la suppression d'administration du plomb, ces lésions persistent avec une gravité égale sinon supérieure (Rats 13, 16, 18 et 19).

Bien qu'il n'en ait été fait aucune détermination précise, signalons simplement que le taux des lymphocytes, profondément altéré, est très élevé chez tous nos animaux.

Imputer la persistance de toutes ces modifications sanguines, vingt jours après qu'ait cessé l'administration du plomb, à la soumission de nos animaux, durant cette période, à un régime glucidique strict, serait totalement erroné. Sans doute, l'inanition protéique engendre-t-elle de graves perturbations dans les caractères du sang et dans la configuration histologique des organes ; mais il faut à ce régime, pour créer ces désordres, un temps beaucoup plus long que celui nécessité par nos expériences (*). Ainsi donc, cette minutieuse étude des caractères sanguins, encadrant le début et la fin de notre période expérimentale, témoigne sans conteste que cette dernière est totalement circonscrite dans la phase d'état du saturnisme et justifie, par

(*) Des travaux encore inédits mettent ces faits en évidence : ceux de Lelu (P.) et Klein (M.) en ce qui concerne l'étude histologique des organes, et ceux d'Aschkenasy (A.) se rapportant à l'étude détaillée du sang.

TABLEAU VII *bis.* — *Examen histologique du Foie et du Rein de rats atteints de saturnisme.*

Examen du Foie	Examen du Rein	Observations
	Rat 12.	
Vaso-dilatation des sinusoïdes, importantes lésions parenchymateuses. Etat granuleux du protoplasma avec dégénérescence vacuolaire, en particulier dans les régions périportales. Les noyaux des cellules sont très souvent en voie de karyorexie.	Vaso-dilatation de certains glomérules. Lésions de néphrite épithéliale discrète et parcellaire au niveau des tubes contournés.	
	Rat 13.	
Aspect général de foie de stase (type foie cardiaque). Autour de certains espaces porte, quelques éléments cellulaires sont isolément atteints de dégénérescence granuleuse.	Discrète vaso-dilatation dans certains glomérules ; Lésions parcellaires de néphrite épithéliale (dans certains tubes contournés, dégénérescence granuleuse et vacuolaire des cellules avec cylindres albumineux dans la lumière tubaire).	
	Rat 14.	
Lésions cadavériques échappant de ce fait à toute interprétation précise ; à noter toutefois un état congestif marqué.	Lésions cadavériques échappant de ce fait à toute interprétation précise.	Le prélèvement des organes n'a pu être effectué que une douzaine d'heures après la mort du sujet. Les quelques jours qui ont précédé la mort, sérieuses hémorragies, indice d'aplasie médullaire.
	Rat 15.	
Quelques raptus sanguins péri-portaux ; faible congestion périsushépatique parcellaire ; pas de lésions dégénératives des cellules épithéliales.	Pas de lésions histologiquement décelables.	

Examen du Foie	Examen du Rein	Observations
	Rat 16.	
Lobe droit : très atrophié, épaississement fibreux de la capsule d'où partent en profondeur des travées scléreuses ; considérable vaso-dilatation des vaisseaux périportaux, dégénérescence granulo-graisseuse diffuse du parenchyme. En outre, d'assez nombreuses cellules sont en surcharge pigmentaire. De nombreux éléments présentent des pycnoses des noyaux et une dégénérescence acidophile du protoplasma. En somme, lésions d'hépatite marquée, accompagnées d'une réaction scléreuse capsulaire. *Lobe gauche :* pas de sclérose, mais les mêmes lésions parenchymateuses se retrouvent analogues à celles du lobe droit avec des cellules en dégénérescence acidophile, des noyaux pycnotiques et d'assez nombreux éléments en dégénérescence granulo-graisseuse. En outre, on constate dans certains petits espaces porte des infiltrations lymphocytaires.	Existence de lésions certaines anciennes de sclérose à prédominance périvasculaire et rayonnant un peu autour des vaisseaux dans le parenchyme avoisinant. Pas de lésions des glomérules. Dans des territoires assez circonscrits, les tubes contournés présentent un épithélium légèrement abrasé en surface avec une discrète dégénérescence granuleuse du parenchyme.	A l'autopsie le rat 16 présente les anomalies suivantes : 1) Poumon. *Lobe gauche :* normal. *Lobe droit :* lobe inférieur très distendu d'aspect vésiculeux. A l'incision, il en sort un liquide spermeux gélatineux très abondant, indice d'œdème. 2) Cœur : très hypertrophié ; couleur foncée ; mou ; myocardite. 3) Reins : hypertrophiés et très bruns. 4) Foie. *Lobe droit :* très atrophié et mou sans aucun tranchant des bords. *Lobe gauche* : hypertrophie compensatrice.
	Rat 18.	
Foie nettement congestif, raptus hémorragiques nombreux, état gras de la plupart des cellules parenchymateuses (grosses et petites vacuoles graisseuses sans importantes altérations nucléaires). Quelques cellules en surcharge pigmentaire. Pas de réaction type Kupriell.	Lésions dégénératives (dégénérescence granuleuse du premier degré dans quelques territoires limités et portant sur les tubes contournés). En outre discrètes infiltrations leucocytaires périglomérullaires.	
	Rat 19.	
Les seules lésions constatables sont dans certains espaces porte de petites dimensions, quelques coulées lymphocytaires discrètes avec de petits amas disséminés sans ordre dans les travées de quelques cellules en dégénérescence vacuolaire. Aucune systématisation à prédominance periportale ou perisushépatique. En somme, pratiquement, lésions extrêmement discrètes.	Les lésions observées sont minimes. Les glomérules sont indemnes. A noter seulement quelques petits infiltrats lymphocytaires périvasculaires dans la corticale et dans certains tubes des lésions de néphrite épithéliale à type granuleux.	

conséquent, pleinement l'étude de l'influence éventuelle de cette affection sur le métabolisme azoté.

2° Symptômes anatomo-pathologiques.

Quoique la précédente analyse suffise à prouver le caractère indéniablement chronique de l'intoxication saturnine de nos huit animaux, il nous a paru intéressant de compléter notre enquête en recherchant les répercussions probables de cette intoxication sur la structure histologique des organes. Nos déterminations achevées, nous avons donc sacrifié les sujets et soumis à l'examen deux d'entre les organes à l'intégrité desquels le plomb porte le plus de préjudice : le foie et le rein. Les résultats sont consignés dans le Tableau VII bis. Ils montrent qu'en opposition avec une anémie profonde, les lésions hépatiques et rénales sont, dans l'ensemble, faibles ou médiocres. Elles portent d'ailleurs bien plus sur la vascularisation que sur la structure cellulaire. Etant donné la gravité de l'anémie, il est évidemment regrettable que nous n'ayons point songé à prélever les organes hématopoïétiques.

§ 3. — Caractères de la D. A. E. S. totale.

Etant assurée que nos rats souffrent bien de saturnisme, les soumettre alors à un régime glucidique préalable, d'une dizaine de jours, et ne contrôler qu'ensuite, comme à l'habitude, les modifications éventuelles qu'a pu engendrer dans le métabolisme azoté l'état anormal de nos sujets, ne nous donnerait que des renseignements équivoques ou, tout au moins, insuffisants. En effet, il n'est pas absurbe d'imaginer *a priori* que la courbe que dessine l'excrétion azotée dans sa chute progressive jusqu'au niveau constant de la D.A.E.S., n'est point du tout la même chez les sujets normaux et intoxiqués. Que ces derniers soient, par exemple, plus lents à atteindre le niveau minimum de leur usure azotée, et voici faussement attribué au saturnisme une exagération du métabolisme azoté global dont seule est responsable l'influence du régime antérieur de nutrition, qui n'a pas encore achevé de se manifester. Les phénomènes observés sont-ils bien, d'autre part, le fait de l'imprégnation saturnine lente ou simplement des processus résiduaires de la phase active de l'intoxication ? C'est pour parer à toutes ces objections que, délaissant notre procédé habituel d'investigation, nous lui avons préféré le suivant : il consiste précisément à comparer, chez des

TABLEAU VIII. — *Evolution du métabolisme azoté dans le saturnisme.*
(Le régime glucidique est commencé 3 jours avant le début des mesures).

Toutes les valeurs représentent des moyennes quotidiennes correspondant à une récolte de 2 jours.

Température : 13°5 : Rats 12, 13, 14 et 15 ; 12° : Rats 16, 17, 18 et 19.

Durée de l'expérience	Poids	Volume urinaire	N total	N urée	N aminé	N de NH_3	N allantoïne	N des corps puriques	N créatinine	N créatine	N indéterminé
jours	g.	cm³	mg.	mg.	mg.	mg.	mg.	mg.	mg.	mg.	mg.
					Rat 12.						
1 et 2	203	39	35	9,6	2,12	7,4	9,0	0,45	1,3	3,5	0,6
3 et 4	202	21	36,5	11,0	2,12	4,2	11,0	0,45	1,1	1,4	5,2
5 et 6	200	35	50	15,8	2,67	5,7	11,0	0,60	1,2	0,7	12,3
7 et 8	199	31	39,5	11,7	1,56	5,5	9,0	0,50	1,4	0,7	8,1
9 et 10	195	20	32	10,2	1,56	3,7	7,2	0,45	1,2	1,2	6,5
11 et 12	191	25	33,5	13,6	1,56	2,6	8,6	0,45	1,3	1,0	4,4
					Rat 13.						
1 et 2	220	42	52,5	31,0	3,68	4,0	5,0	0,70	1,3	3,5	3,2
3 et 4	220	36	42,5	15,2	3,23	4,5	11,0	0,60	1,2	1,5	5,3
5 et 6	210	38	60,0	18,6	3,23	5,8	12,5	0,75	1,1	2,6	15,5
7 et 8	203	28	37,5	14,6	1,88	4,1	9,3	0,30	1,3	1,2	4,8
9 et 10	199	18	38,5	9,9	1,88	7,6	8,6	0,30	1,1	0,9	7,2
11 et 12	197	24	34,0	11,6	1,44	4,3	9,1	0,20	1,2	1,1	5,1
13 et 14	194	45	30,0	9,1	1,44	4,7	6,8	0,20	1,3	1,2	5,2
					Rat 14 (♀).						
1 et 2	143	40	41,0	11,2	3,33	5,8	9,0	0,60	1,3	3,1	5,6
3 et 4	142	16	38,5	5,6	3,33	4,3	12,5	0,60	1,0	1,5	9,7
5 et 6	140	28	44,0	9,6	3,33	3,9	13,2	0,60	1,2	1,0	10,1
7 et 8	139	28	34,5	10,2	3,73	3,3	11,1	0,75	1,2	1,4	3,0
9 et 10	134	21	25,0	9,3	3,11	2,6	7,7	0,40	1,1	1,2	6,7
11 et 12	118	25	35,0	14,6	2,88	3,7	7,6	0,65	1,3	0,9	3,3
13 et 14	109	34	26,7	7,9	2,50	4,1	7,4	0,50	1,1	1,2	1,9
					Rat 15 (♀).						
1 et 2	151	35	40,0	16,0	3,68	2,0	10,2	0,60	1,3	3,2	3,0
3 et 4	150	32	20,0	7,6	2,39	4,4	5,5	0,25	1,1	1,4	—
5 et 6	149	29	42,5	11,3	2,89	4,8	15,0	0,40	1,1	1,4	5,8
7 et 8	149	31	31,5	7,5	2,63	5,6	9,1	0,40	1,2	1,1	4,0
9 et 10	149	21	24,0	7,6	2,51	3,6	7,1	0,25	1,2	0,9	0,3
11 et 12	142	29	25,0	10,4	2,51	2,8	5,6	0,25	1,2	0,7	1,5

TABLEAU VIII (*suite*).

Durée de l'expérience jours	Poids g.	Volume urinaire cm³	N total mg.	N urée mg.	N aminé mg.	N de NH_3 mg.	N allantoïne mg.	N des corps puriques mg.	N créatinine mg.	N créatine mg.	N indéterminé mg.
					Rat 16.						
1 et 2	205	—	40,0	10,2	3,87	9,3	12,2	0,60	1,2	0,5	2,1
3 et 4	195	45	54,5	7,5	2,73	10,0	14,8	0,80	1,3	0,4	16,9
5 et 6	185	26	66,0	16,0	4,17	7,0	17,6	0,80	1,2	0,4	18,8
7 et 8	182	35	46,0	8,5	3,03	6,5	14,5	0,50	1,3	0,5	11,1
9 et 10	177	35	34,0	8,5	2,69	5,0	9,9	0,55	1,2	0,5	5,6
11 et 12	174	36	28,5	9,1	2,65	4,1	8,5	0,60	1,3	0,5	1,7
					Rat 17.						
1 et 2	138	—	36,7	16,5	4,21	4,5	10,5	1,0	1,1	0,5	—
3 et 4	140	53	33,0	5,2	3,38	8,5	5,7	0,9	—	0,4	—
5 et 6	138	33	52,5	12,7	3,59	6,5	12,5	0,9	1,3	0,6	13,9
7 et 8	136	35	38,0	12,0	2,65	5,0	13,6	0,5	1,3	0,6	2,3
9 et 10	135	31	31,0	10,5	3,40	5,0	10,6	0,4	1,2	0,4	0
11 et 12	131	29	24,2	7,8	2,42	2,1	7,8	0,6	1,2	0,4	1,8
					Rat 18.						
1 et 2	130	—	69,0	18,9	3,02	8,1	18,7	0,60	1,0	4,3	14,3
3 et 4	134	45	53,5	11,5	2,23	14,0	5,7	1,40	1,3	0,4	18,0
5 et 6	133	36	46,0	16,2	2,23	7,5	11,2	1,40	1,2	0,6	5,6
7 et 8	131	30	43,0	12,6	3,59	7,0	15,0	0,60	1,3	0,4	2,5
9 et 10	127	33	25,0	9,7	3,07	3,0	10,6	0,70	1,2	0,5	—
11 et 12	127	24	27,2	10,6	2,42	3,7	9,3	0,80	1,2	0,4	—
					Rat 19.						
1 et 2	140	—	55,5	9,6	4,21	8,4	19,5	0,80	1,1	0,5	10,9
3 et 4	140	52	46,0	16,5	2,42	5,5	8,6	0,80	1,3	0,4	11,4
5 et 6	138	30	61,5	25,2	2,65	7,0	16,2	0,60	1,3	0,6	7,9
7 et 8	132	24	42,0	15,0	3,03	5,0	10,8	0,40	1,3	0,4	6,0
9 et 10	131	28	28,0	11,4	2,35	2,0	9,6	1,0	1,2	0,5	0
11 et 12	130	33	27,0	9,6	2,65	4,3	9,1	1,0	1,2	0,6	—

TABLEAU IX. — *Evolution du métabolisme azoté chez les sujets normaux.*

(Le régime glucidique est commencé 3 jours avant le début des mesures).

Toutes les valeurs représentent des moyennes quotidiennes correspondant à une récolte de 2 jours.

Température = 12°.

Durée de l'expérience	Poids	Volume urinaire	N total	N urée	N aminé	N de NH_3	N allantoïne	N des corps puriques	N créatinine	N créatine	N indéterminé
jours	g.	cm³	mg.	mg.	mg.	mg.	mg.	mg.	mg.	mg.	mg.
					Rat 20 (♂).						
1 et 2	233	34	91,2	55,8	3,93	2,7	12,0	0,65	1,2	0,5	14,4
3 et 4	230	29	50,0	15,8	3,83	6,2	11,0	0,70	1,3	0,5	10,6
5 et 6	242	50	60,5	14,4	3,83	2,1	18,5	0,70	1,3	0,4	19,2
7 et 8	255	28	45,0	20,0	3,16	5,5	9,0	0,45	1,4	0,6	4,9
9 et 10	257	38	64,0	21,5	3,73	5,5	13,0	0,45	1,2	0,5	18,1
11 et 12	255	36	56,1	28,7	3,73	2,5	8,5	0,45	1,4	0,5	11,3
13 et 14	247	27	36,0	12,2	1,01	5,0	7,2	0,60	1,3	0,3	8,3
15 et 16	241	29	32,0	14,0	1,01	4,0	7,5	0,60	1,2	0,5	3,1
					Rat 21 (♂).						
1 et 2	219	41	80,5	34,0	1,96	6,0	15,5	1,0	1,2	0,4	19,4
3 et 4	217	39	49,3	19,5	4,30	7,8	8,6	0,8	1,2	0,7	6,4
5 et 6	206	41	73,0	28,6	2,54	9,0	14,0	0,8	1,2	0,7	17,4
7 et 8	202	44	45,0	15,8	3,01	5,7	12,5	1,0	1,4	0,6	1,0
9 et 10	199	29	64,0	21,3	1,96	5,0	12,5	1,1	1,4	0,5	20,2
11 et 12	196	35	50,1	19,2	1,81	3,7	12,5	0,8	1,2	0,3	10,5
13 et 14	189	29	24,5	10,8	1,58	3,6	6,6	0,50	1,3	0,6	—
15 et 16	190	22	31,5	13,6	1,58	4,5	7,8	0,50	1,3	0,5	1,7
					Rat 22 (♀).						
1 et 2	140	35	73,7	24,9	2,54	3,6	14,8	1,5	1,2	0,6	24,6
3 et 4	138	26	36,0	13,9	2,41	5,0	8,7	1,4	1,2	0,9	2,5
5 et 6	132	37	56,2	25,6	2,18	3,1	15,0	0,60	1,3	0,6	7,8
7 et 8	132	27	39,0	20,0	2,79	3,5	8,7	0,32	1,3	0,4	2,0
9 et 10	131	25	37,0	16,1	2,79	3,5	7,0	0,32	1,2	0,5	5,5
11 et 12	126	26	35,0	16,5	2,79	3,7	5,2	0,32	1,2	0,3	5,0
13 et 14	122	33	19,2	5,0	1,88	3,1	6,1	0,80	1,3	0,5	0,5
15 et 16	121	21	26,3	9,6	1,88	3,2	7,5	0,80	1,1	0,5	1,7
					Rat 23 (♀).						
1 et 2	163	40	65,0	38,3	2,41	2,2	10,0	0.90	1,2	0,5	9,5
3 et 4	158	30	73,7	34,6	2,41	6,6	13,6	0,90	1,1	0,8	13,7
5 et 6	155	38	55,5	17,6	2,05	5,0	21,0	1,0	1,3	0,6	7,0
7 et 8	151	28	49,0	18,7	2,05	4,2	16,3	1,0	1,3	0,4	5,0
9 et 10	147	24	35,0	15,7	2,22	3,0	7,5	0,80	1,1	0,7	3,9
11 et 12	141	27	29,8	12,2	2,22	2,5	6,0	0,80	1,2	0,4	4,4
13 et 14	137	35	21,0	6,6	2,03	4,1	7,1	0.50	1,2	0,5	—
15 et 16	133	27	26,0	10,7	2,03	4,5	8,6	0,50	1,1	0,3	—

sujets intoxiqués et témoins —, toutes autres conditions étant égales d'ailleurs — l'allure qu'affecte la perte azotée urinaire pour venir se fixer à un niveau constant. Nous n'avons, toutefois, jugé nécessaire de commencer les récoltes qu'à partir du quatrième jour d'inanition protéique. Les données expérimentales sont tout entières consignées dans les tableaux VIII pour les sujets intoxiqués et IX pour les sujets témoins.

De leur examen ainsi que des chiffres ci-dessous condensés se dégage tout d'abord l'évidence de la quasi-identité des valeurs de D.A.E.S. Chez les sujets normaux, et chez ceux frappés de saturnisme, elles oscillent, en effet, autour de 30 mg./24 h. pour des animaux sains ou intoxiqués de 190 g. environ et, pour ceux moins gros, de 130 à 140 g., elles sont voisines de 25 mg. par 24 h.

Nature des sujets	N° des sujets	Poids au niveau de la D.A.E.S.	Valeurs quotidiennes de la D.A.E.S. (mg.)	Temps nécessaire pour atteindre le niveau de la D.A.E.S. (jours)
—	—	—	—	—
Témoin	21	190	28,0	15
Intoxiqués....	12	193	32,7	11
	13	193	32,9	13
	16	174	28,5	13
Témoin	22	121	22,7	15
Intoxiqués....	14	125	30,3	9
	15	145	24,5	11
	17	131	24,2	13
	18	127	26,1	11
	19	130	27,5	11

A défaut, cependant, d'une influence sur la grandeur de la dépense azotée spécifique, le saturnisme ne pourrait-il tout au moins en exercer une plus subtile sur la vitesse nécessaire à l'organisme pour atteindre cette grandeur ? Or, il n'en est rien. S'il faut — comme le montrent les chiffres précédents — quinze jours aux individus normaux pour se dépouiller de toute dépense azotée contingente, souvenir des régimes alimentaires antérieurs ; pour arriver au même but, nos animaux intoxiqués exigent de 11 à 13 jours, ce sont bien là des durées de même ordre. Tout au plus s'esquisserait, dans le saturnisme, une légère tendance à devancer de peu de jours les témoins, dans l'atteinte de la D.A.E.S. Tendance au surplus parfaitement compréhensible ainsi que le révèle le tableau suivant :

Nature des sujets	N° des sujets	Poids au départ (g.)	Valeur de N total au départ	Quantité de N total rejeté en excès sur la D.A.E.S. avant atteinte de la D.A.E.S. (mg.)
	—	—	—	—
Témoin	21	219	80,5	385
Intoxiqués....	13	220	52,5	142
	16	205	40,0	196
	12	203	35,0	71
Témoin	22	140	73,7	281
Intoxiqués....	14	143	41,0	65
	15	151	40,0	72
	17	138	36,7	156
	18	150	69,0	215
	19	140	55,5	210

Une différence profonde sépare, en effet, sujets témoins et intoxiqués quant aux valeurs de leur perte azotée au début de la mise à l'inanition protéique. Tandis que, chez les premiers, l'excrétion azotée est considérable, elle est beaucoup moins ample — ne peut-elle point même se réduire de moitié — chez les seconds. C'est ainsi que l'azote total au départ s'élève à 80 mg.,5 par jour chez le Rat normal 21, contre 40 et 35 mg. chez les sujets 16 et 12 intoxiqués ; de même, il n'est que de 36 mg.,7, 40 mg. et 41 mg. pour les individus 17, 15 et 14 qu'affecte le saturnisme, alors qu'il se hausse à 73,7 chez le Rat témoin 22 de même poids. Dans ces conditions, partant d'un niveau initial de dépense azotée moins élevée, il est tout naturel que les sujets intoxiqués aboutissent un peu plus rapidement à la D.A.E.S.

Quant à la signification même de cette faible perte azotée au début du jeûne protéique, elle n'est point malaisée à comprendre. Lors de l'alimentation glucidique stricte, l'organisme restitue les formes protéiques labiles qu'il avait emmagasinées quand on lui offrait une diète azotée. La perte azotée est d'autant plus grande qu'étaient plus abondantes les réserves protéiques. Si donc l'excrétion azotée est médiocre, lors de la soumission de nos sujets intoxiqués à l'inanition protéique, c'est que, n'ayant point su bénéficier aussi fructueusement que les individus normaux de l'offre protéique qu'on leur faisait, leur stock de protéines labiles est plus faible.

Il est une autre façon d'illustrer l'influence défavorable du saturnisme sur le bilan azoté. Il suffit, à cette fin, de calculer — ainsi que nous l'avons fait ci-dessus — la quantité d'azote total rejetée en excès sur la D.A.E.S. avant d'atteindre le niveau

de cette dernière. On connaîtra, de ce fait, le taux des protéines labiles déposées dans l'organisme au cours du régime alimentaire azoté antérieur. Or, ce taux est toujours beaucoup plus élevé chez les témoins que chez les intoxiqués : soit 385 mg. (Rat 21) contre 142 mg. (Rat 13) ou même 71 mg. (Rat 12) ; soit encore 281 mg. (Rat 22) contre 156 (Rat 17) ou 65 (Rat 14). Ainsi donc, de par le saturnisme, les réserves de protéines des sujets intoxiqués peuvent être cinq fois plus faibles que celles des sujets normaux.

En définitive : excès moindre d'azote total rejeté avant de parvenir à la D.A.E.S. ; médiocrité de la perte azotée au début de l'inanition protéique ; arrivée légèrement plus rapide au niveau minimum de la D.A.E.S. ; autant de faits concordants qui, joints à l'exagération d'usure que provoque l'intoxication aigüe, témoignent irréfutablement de l'action préjudiciable du plomb sur le bilan azoté. Le fait, cependant, que le saturnisme ne modifie pas la grandeur de la D.A.E.S. creuse un profond abîme entre le métabolisme des sujets soumis à des imprégnations lentes ou, au contraire, à des afflux brutaux et massifs de plomb.

Il est la preuve que le plomb agit par lui-même, très vraisemblablement en intervenant dans la marche des processus qui constituent le catabolisme azoté, et non par les lésions, si profondes soient-elles, qu'il laisse derrière lui lorsque son administration a cessé.

§ 4. — Caractères des divers éléments de la D. A. E. S.

Dans cette chute progressive de la dépense azotée totale tendant à se restreindre à ce qu'elle offre de spécifique et d'inéluctable, le comportement de chacun des éléments qui participent à l'usure globale n'a rien que de très banal. L'analyse en sera donc brève. Tout d'abord, comme toujours, la courbe de l'urée suit celle de l'azote total : aux valeurs initialement élevées des pertes azotées chez les témoins 20, 21, 22 et 23 correspondent effectivement de fortes quantités d'urée s'élevant respectivement à 55, 34, 24 et 38 mg. A la D.A.E.S., en revanche, elles ne sont plus que de 11, 11,5, 7 et 8 mg. Et, comme est plus petit que chez les sujets sains l'écart de grandeur entre l'excrétion azotée au départ et au stade de la D.A.E.S., les fluctuations de l'urée revêtent chez nos animaux intoxiqués également moins d'ampleur, soit 10,2 contre 9,1 (Rat 16), 11,2 contre 7,9 (Rat 14), 16 contre 10,4 (Rat 15), 16,5 contre 7,8 (Rat 17), et enfin 9,6 contre 9,6 (Rat 19).

TABLEAU X. — *Les caractères de la D.A.E.S. dans l'intoxication saturnine lente.*

Nature des déterminations	Sujets témoins n° :				Sujets intoxiqués n° :							
	20	21	22	23 (*)	12	13	14	15	16	17	18	19 (*)
I. D.A.E.S. totale	34,0	28,0	22,7	23,5	32,7	32,0	30,3	24,5	28,5	24,2	26,1	27,5
II. Métabolisme protidique ... [N. urée + $N.NH_3$ + $N.NH_2$]	18,61	17,8	12,3	14,9	16,6	16,3	16,9	14,7	15,8	12,3	16,3	16,1
III. Métabolisme purique..... [N. allantoïne + N. des corps puriques]	7,9	7,7	7,6	8,3	8,3	8,1	9,0	6,6	9,1	8,4	10,7	10,3
IV. Métabolisme des corps créatiniques { créatinine...	1,3	1,3	1,2	1,1	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2
IV. Métabolisme des corps créatiniques { créatine	0,4	0,5	0,5	0,5	1,1	1,2	1,1	0,8	0,5	0,4	0,4	0,5
Répartition en p. 100 de la D.A.E.S. totale :												
I. Métabolisme protidique ...	54	63	54	63	50	50	55	60	55	50	62 ?	58
II. Métabolisme purique.....	23	27	33	35	25	25	29	26	31	34	40 ?	37
III. Créatinine.....	3,8	4,6	5,2	4,7	3,6	3,7	3,9	4,9	4,2	4,9	4,5	4,3
Coefficient d' :												
Oxydation protidique	70,3	68,4	59,2	57,7	71,6	63,5	61,8	61,1	57,5	63,3	62,4	65,1
Ammoniurie.....	24,1	22,7	25,5	28,7	18,9	27,6	20,1	21,7	25,9	17,0	20,6	19,5
Aminoacidurie.....	5,4	8,8	15,2	13,5	9,3	8,8	17,9	17,0	16,7	19,6	16,8	15,5
Oxydation purique	92	93	89	94	94	97	93	96	93	92	92	90

(*) Par suite d'une erreur de dosage que nous n'avons pu déterminer la D.A.E.S. totale est inférieure à la somme des 3 métabolismes chez les rats 19 et 23.

Au fur et à mesure que décline l'intensité du catabolisme protidique l'excrétion d'allantoïne décroît ; les variations du rejet de ce déchet sont parallèles à celles que subit l'azote total. Aussi la chute d'allantoïne entre le début de l'inanition protéique et l'atteinte du niveau constant de la D.A.E.S. est-elle beaucoup plus profonde pour les sujets normaux que pour les rats intoxiqués. On relève, en effet, chez les premiers, les écarts suivants : 12 mg.,5 contre 7 mg.,2 (Rat 20), 15 mg.,5 contre 7 mg.,8 (Rat 21), 14 mg.,8 contre 7 mg.,5 (Rat 22) (Tableau IX) alors qu'ils ne sont chez les seconds que de 9 mg. contre 8 mg.,6 (Rat 12), 9 mg. contre 7 mg.,4 (Rat 14), 10 mg.,5 contre 7 mg.,8 (Rat 17) (Tableau VIII). Ces phénomènes ne contribuent qu'à renforcer les résultats acquis par Terroine et ses collaborateurs [26, 27] qui tous rendent indubitables la formation de déchets du type purique aux dépens de protéines.

La créatinine demeure remarquablement constante aussi bien dans la phase initiale que dans celle terminale de l'expérimentation.

Quant à la créatine, elle débute chez cinq des huit sujets atteints de saturnisme (Rats 12, 13, 14, 15, 18 ; Tableau VIII) par des valeurs élevées — valeurs résiduaires de la phase active de l'intoxication — qui retombent très rapidement à un niveau normal. En effet, la créatine est chez le Rat 12 de 3 mg.,5 les deux premiers jours de récolte alors qu'elle s'abaisse à 1 mg.,4 les deux suivants, bien que la grandeur de l'excrétion azotée soit demeurée invariable. Les quatre autres animaux prêtent à semblables constatations.

Lors donc que, par paliers successifs, la perte azotée totale s'abaisse pour atteindre sa valeur minima et spécifique, le saturnisme est impuissant à dévier de leurs voies habituelles les éléments de la dépense azotée. Quand cette dernière se fixe, en revanche, à un niveau constant, ne pourrait-il se faire qu'il s'y introduise des modifications très sensibles, provoquées par l'anémie, conséquence fondamentale de l'intoxication chronique ? Pour s'en assurer, il n'est que d'effectuer le calcul complet : d'un coté, de la part que prennent à la D.A.E.S. totale les métabolismes protidique, purique et créatinique ; de l'autre, des divers coefficients. Les résultats sont transcrits dans le tableau X. Afin de les faire encore mieux ressortir, nous avons groupé ci-dessous les valeurs extrêmes correspondant à chacune des déterminations effectuées, tant chez les témoins que chez les sujets intoxiqués :

Nature des déterminations	Sujets témoins	Sujets intoxiqués
	—	—
Répartition en p. 100 de la D.A.E.S. totale :		
I. Métabolisme protidique...	54 - 63	50 - 68 (ou 62 ?)
II. Métabolisme purique	23 - 35	25 - 37
III. Créatinine	3,8 - 5,2	3,6 - 4,9
Coefficients d' :		
Oxydation protidique	57,7 - 70,3	57,5 - 71,6
Ammoniurie	22,7 - 28,7	18,9 - 27,6
Aminoacidurie	5,4 - 15,2	8,8 - 19,6
Oxydation purique	89 - 94	90 - 97

La confrontation de ces données ne laisse point que d'être bien surprenante. En effet, la répartition, en p. 100 de la D.A.E.S. totale, des divers métabolismes, et celle, à l'intérieur de ces derniers, des éléments qui les constituent, sont parfaitement insensibles à une lente imprégnation saturnine puisqu'elles sont identiques chez les sujets intoxiqués et normaux. Ainsi donc, quoique devenue la proie d'une sévère anémie, l'organisme n'en effectue pas moins normalement toutes les opérations qu'englobe son métabolisme azoté.

Cette constatation n'est pas en accord avec la conception de Voegtlin, Maver et Johnson [31]. Selon ces auteurs, l'orientation des réactions, dans le métabolisme azoté, serait précisément commandé par l'afflux d'oxygène au niveau des tissus, un riche apport d'oxygène provoquant la protéosynthèse tandis qu'une faible arrivée de ce gaz conduit à la protéolyse. Or, nos résultats s'opposent formellement à cela : l'intoxication lente a réduit de moitié le nombre des globules rouges, des deux tiers le taux d'hémoglobine, sans que la grandeur de la D.A.E.S. totale, ni celle de la part prise dans cette dernière par le métabolisme protidique, soit le moins du monde modifiée. L'appauvrissement en oxygène, conséquence de l'anémie saturnine, n'a donc nullement accentué la protéolyse. Il convient au surplus de rappeler que, fondée sur des études enzymatiques *in vitro*, la manière de voir, de Voegtlin et de ses collaborateurs, n'a point été acceptée par Linderström-Lang [11] qui nie même la réalité des faits sur lesquels elle avait été établie.

En revanche, nos observations sont parfaitement en accord avec celles de Whipple et Robscheit-Robbins [32] en ce qu'elles tendent à montrer l'inocuité d'une anémie accentuée. On sait, en effet, que ces auteurs, par une technique comportant des saignées répétées et un régime alimentaire approprié, réussissent à

maintenir, chez le chien, l'hémoglobinémie au tiers de sa valeur normale et cela durant toute la vie du sujet, soit dix ans, sans qu'il en résulte aucun trouble apparent. Au surplus, à la suite d'observations d'une interprétation à la vérité bien difficile, Daft, Robscheit-Robbins et Whipple [6] déclarent que l'excrétion azotée est la même chez les sujets normaux et anémiques. Si donc il existe dans l'anémie pernicieuse un accroissement du catabolisme décelé par la présence d'un bilan négatif, lors d'alimentation mixte, auquel se substitue un bilan positif dès que l'on effectue le traitement par l'extrait hépatique (*), ou bien cet accroissement doit être rapporté à un chute d'hémoglobine beaucoup plus profonde que celle provoquée par Whipple par saignées et par nous par intoxication saturnine lente, ou bien elle est la conséquence d'un caractère de l'affection autre que l'anémie elle-même.

Non seulement l'anémie ne modifie point le métabolisme azoté mais elle paraît également impuissante à troubler les métabolismes glucidique et lipidique. En effet, à la différence de Tscherkess [30] et de Pavloff [18], l'acidose, indice de l'évolution anormale de ces métabolismes, paraît absente dans nos essais, ce dont témoignent les valeurs parfaitement normales du coefficient d'ammoniurie.

Conclusions.

Placé à la D.A.E.S. l'organisme réagit très différemment à l'intoxication saturnine selon qu'elle est chronique ou aigüe.

I. — *Saturnisme.*

1. Par l'imprégnation saturnine lente, d'une part, surviennent de très médiocres modifications constitutionnelles du foie et du rein, de l'autre s'installe une anémie sévère se traduisant souvent par une réduction de moitié du nombre des globules rouges et un abaissement d'hémoglobine au tiers de sa valeur normale.

2. Ces désordres graves sont sans action sur le métabolisme azoté. La grandeur de la dépense spécifique ; la vitesse avec laquelle y conduit l'inanition protéique ; la répartition, à l'intérieur de cette dépense, des métabolismes protidique, purique et créatinique ; les caractères des deux premiers de ces métabolismes tels que les révèlent les coefficients d'oxydation ; sont, en effet, identiques chez les sujets normaux et intoxiqués.

(*) On trouvera toutes indications utiles sur ce point dans un mémoire de Baldridge et Barer [1].

3. Fixé sur les tissus par des administrations lentes et continues, le plomb est donc incapable de détourner de leur évolution normale l'ensemble des processus ayant trait au métabolisme azoté.

II. — *Intoxication aigüe ou subaigüe.*

Lors de son administration massive et brutale le plomb influence la quasi-totalité des opérations métaboliques ; ce n'est point par les perturbations anatomo-fonctionnelles qu'il provoque dans l'organisme, mais simplement du fait qu'il y circule librement. Les modifications qu'il imprime au métabolisme azoté sont les suivantes :

1. Le plomb exagère de façon constante, élevée et prolongée, la dépense azotée globale alors même que les doses administrées sont dans des rapports de grandeurs variant de 1 à 5. La hausse de l'excrétion azotée totale persiste dans la postpériode ou même n'apparaît que dans cette dernière phase.

2. Le métabolisme protidique est profondément modifié tant dans sa grandeur que dans la répartition des éléments qu'il englobe. Guidée par les modifications qu'imprime le plomb à la D.A.E.S., la dégradation protidique est d'autant plus active qu'est plus intense l'usure de l'organisme. Tout naturellement aussi, la première se maintient dans la postpériode.

Devant sa grandeur à celle du métabolisme protidique et son origine à une déviation de ce même métabolisme, la créatine augmente, que ce dernier le fasse aussi ou même qu'il décline.

Sans pouvoir préciser encore à l'heure actuelle sur quelle des étapes de l'uréogenèse agit le plomb, ce processus est incontestablement ralenti. Parfois absente dans la période fondamentale, la chute du coefficient d'oxydation protidique est toujours circonscrite et souvent avec le plus d'ampleur dans la postpériode. Elle s'accompagne d'une si importante montée d'azote indéterminé que cet élément, négligeable à l'habitude, doit être ajouté à la somme N urée + N NH_3 + N NH_2 si l'on veut rendre compte avec exactitude de l'intensité du métabolisme protidique.

3. Le métabolisme purique endogène est fort sensible à l'intervention du plomb. Souvent il augmente dans la période fondamentale, mais presque toujours il se restreint considérablement quand est suspendue l'administration du métal. Les causes de cette chute ne sont point encore définies et l'on hésite entre

un trouble d'élimination et conception beaucoup plus vraisemblable — un abaissement de production des déchets puriques. L'aptitude d'amener à bonne fin l'oxydation de ces derniers jusqu'au stade allantoïne est également amoindrie, ce dont témoigne la baisse légère du coefficient d'oxydation purique.

L'étude du métabolisme purique exogène ne permet point d'apporter des précisions supplémentaires ; l'influence restrictive, tant qualitative que quantitative, qu'exerce le plomb sur le métabolisme purique endogène se trouve masquée ou faussée par de nombreux facteurs d'erreur : toxicité de l'acide urique injecté, inconstance de son taux de transformation en allantoïne, niveau absolu trop élevé de cette dernière.

4. En contraste avec toutes les modifications qu'imprime le plomb aux divers éléments de la D.A.E.S., la créatinine demeure pratiquement intangible.

BIBLIOGRAPHIE.

1. Baldridge (C. W.) and Barer (A.). — Studies on the relationship between oxygen consumption and nitrogen metabolism. I. Pernicious anemia. *The Journ. of Clinic. Investig.*, 1931, **10**, 529-543.
2. Bollman (J.) and Schlotthauer (C. F.). — Experimental gout in turkeys. *Am. J. digest. Dis a. Nutr.*, 1936, **3**, 483-488 (d'après *Ber. ges. Physiol.*, **98**, 252).
3. Bouchard. — Maladies par ralentissement de la nutrition (d'après Luethje. *Z. f. klin. Med.*, 1896, **29**, 266-323).
4. Brugsch (Th.) und Schittenhelm (A.). — Zur Stoffwechselpathologie der Gicht. Mitt. III. *Z. f. exp. path. u. Ther.*, 1907, **4**, 480-531.
5. Combemale et Surmont. — De l'excrétion de N urinaire dans la colique saturnine. *C. R. Soc. Biol.*, 1890, **42**, 473.
6. Daft (F. S.), Robscheit-Robbins (F. S.) and Whipple (G. H.). — New formed hemoglobin and protein catabolism in the anemic dog. *J. of biol. Chem.*, 1935, **108**, 487-496.
7. Garrod. — Natur und Behandlung der Gicht. Wiesbaden, 1882 (d'après Luethje. *Z. f. Klin. Med.*, 1896, **29**, 266-323).
8. Hefter. — *Handbuch d. exp. Pharmak.*, 1934, **3**, 1575-1890.
9. Hirokawa (W.). — Ueber den Einfluss langdauernder Nucleinsäurefütterung auf den Purinstoffwechsel und die Allantoinausscheidung beim Hunde. *B. Z.*, 1910, **26**, 441-457.
10. Kraft-Mourot (G.). — Contribution à la connaissance de l'évolution des constituants azotés de l'organisme : protides, composés puriques, créatinine et créatine. *Thèse Fac. Sciences Strasbourg*, 1943. Declume, éd., Lons-le-Saunier.
11. Linderström-Lang (K.). — Les substances protéiques et les enzymes protéolytiques. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1940, **22**, 339-368.
12. Lockie (M. L.) and Hubbard (R. S.). — Changes in symptoms and purine metabolism produced by high fat diets in four gouty patients. *J. of am. med. ass.*, 1931, **104**, 2072-2074.
13. Luethje (H.). — Ueber Bleigicht und dem Einfluss der Bleiintoxication auf die Harnsäureausscheidung. *Z. f. klin. Med.*, 1896, **29**, 266-323.

14. Michetti (G.) et Malfioni (F.). — Contributo della studio del metabolismo dei nucleoproteide nell intossicazione saturnina. *Rass. med. industr.*, 1939, **10**, 562-572.
15. Moraczewski (W.), Grzycky (St.), Jankowski (H.) et Sliwinski (R.). — Sur la teneur en acide urique du sang et l'élimination d'acide urique dans les urines en relation avec le régime. *J. de Physiol. et de Path. gen.*, 1932, **30**, 659-665.
16. Moraczewski (W.), Grzycky (S.), Jankowski (H.) et Sliwinski (R.). — Blutharnsäure und Harnsäureausscheidung bei verschiedenartiger Nahrung. *Klin. Woch.*, 1933, **12**, 738-741.
17. Mourot (G.). — La répartition des représentants urinaires du métabolisme azoté et sa signification physiologique. VII. L'évolution du métabolisme azoté endogène spécifique au cours du jeûne protéique. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1935, **17**, 1741-1789.
18. Pavloff. — Recherches sur le saturnisme expérimental. Echanges azotés. *C. R. Soc. Biol.*, 1927, **97**, 361-362.
19. Pohl (J.). — Ueber den Purinstoffwechsel nach Giften. *B. Z.*, 1917, **78**, 200.
20. Preti (L.). — Beitrag zur Kenntniss des Stickstoffumsatzes bei der Bleivergiftung. *Deutsch. Arch. f. Klin. Med.*, 1909, **95**, 411-424.
21. Preti (L.). — Wirkung von Bleihydrosol und Bleiacetat auf den Stoffwechsel. *B. Z.*, 1909, **21**, 551-560.
22. Quick (A. J.). — The relation between chemical structure and physiological response. III. Factors influencing the excretion of uric acid. *J. Biol. Chem.*, 1932, **28**, 157-169.
23. Rambouseck. — Beitrag zur Pathologie des Stoffwechsels und des Blutes bei chronischer Bleivergiftung. *Z. f. exp. path. u. Ther.*, 1909-1910, **7**, 686-692.
24. Scaglioni (C.). — Azione del piombo sull excrezione orinaria dell'acido urico e dell'allantoina. *Clin. med. Ital.*, N, 1940, **71**, 283-291.
25. Terroine (E. F.). — Créatine et Créatinine. *Physiologie*, 1938, 1re année, fasc. 5.
26. Terroine (E. F.), Champagne (M.) et Mourot (G.). — La répartition des représentants urinaires du métabolisme azoté et sa signification physiologique. III. La dépense azotée endogène spécifique minima chez diverses espèces homéothermes. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1933, **15**, 203-234.
27. Terroine (E. F.) et Mourot (G.). — Le métabolisme purique endogène. *Ann. Sc. Nat. Zool.*, 1934, 10e série, **17**, 407-424.
28. Terroine (Th.). — Contribution à la connaissance du mode d'action des médicaments de la goutte : acide salicylique et atophan. *Thèse Fac. Pharm. Strasbourg*, 1941. Declume, éd., Lons-le-Saunier.
29. Tscharny (A. M.). — *Arch. Gewerbehyg*, 1931, **2**, 11 et Tscharny (A. M.) und Israilewitch. — *Arch. Gewerbehyg*, 1931, **2**, 58 (d'après Flury (F.). — Blei. *Hand. exp. Pharmak.*, 1934, III Teil, III Band, 1836).
30. Tscherkess. — *Arch. f. exp. Path.*, 1920, **110**, 174 (d'après Flury (F.). — Blei. *Hand. exp. Pharmak.*, 1934, III teil, III band, 1836).
31. Voegtlin (C.), Maver (E. M.) and Johnson (J. M.). — Influence of oxygen tension of the reversal of proteolysis in oxygenated extracts of tissues. *J. of Pharm. a. exp. Ther.*, 1932, **48**, 243. — Relation between oxygen tension and protein synthesis in certain tissue extracts. *Science*, 1933, **77**, 92-93.
32. Whipple (G. H.) and Robscheit-Robbins (F. S.). — Blood regeneration in severe anemia. *Am. J. of Physiol.*, 1925, **72**, 395.

Considérations générales sur la dépense azotée spécifique : sa grandeur, son origine, ses caractères.

Consacrer le rôle primordial dévolu à la pharmacodynamie dans sa contribution à poser, résoudre ou éclairer les problèmes innombrables que soulèvent l'étude du métabolisme azoté, tel est notre but ultime. C'est pour l'atteindre que, dans cette conclusion générale, nous exposerons l'importance, la diversité et l'abondance des résultats qu'a fait éclore, dans ce domaine, la pharmacodynamie, favorisant ainsi l'enrichissement de nos connaissances sur la physiologie de l'azote (1).

I. — Utilité et intérêt de la notion de D. A. E. S.

On ne saurait certes nier que les études antérieures sur l'acide salicylique, le plomb, les phénols nitrés ou la quinine, entreprises au niveau du catabolisme exogène, n'aient donné d'utiles renseignements ou même d'intéressantes présomptions sur l'activité de ces substances. Pourtant d'innombrables investigations n'aboutissent qu'à des conceptions antagonistes : les phénols nitrés augmentent-ils ou non le métabolisme azoté global ? Semblable dilemme se pose pour le plomb. Quant à la quinine, son influence est soumise davantage encore à controverse puisque le choix s'offre à nous de quatre possibilités : augmentation, diminution, invariabilité ou, enfin, inconstance du métabolisme azoté. Une pareille incohérence se retrouve quand, de celle du métabolisme global, on passe à l'analyse des métabolismes particuliers, protidique, et surtout purique : l'acide salicylique agit-il par exemple, sur la production ou seulement sur l'excrétion des composés puriques, c'est là une question qui fait l'objet d'interminables débats. Or, il nous suffit d'opérer sur des animaux à la D.A.E.S. pour que s'évanouissent incertitude et contradictions et pour que, dans chaque cas, on puisse tirer des faits une conclusion non équivoque sur le sens et le mode d'action de chaque substance considérée.

(1) Les considérations générales qui vont suivre sont fondées à la fois sur les acquisitions consignées dans le présent travail, sur celles apportées antérieurement par nous-même dans l'étude de l'acide salicylique et de l'atophan, enfin sur celles acquises dans des conditions identiques par d'autres travailleurs du laboratoire. Dans ce dernier cas seulement nous en avons précisé l'attribution aux auteurs par une référence. Il nous a paru logique de faire rentrer dans le cadre des actions pharmacodynamiques les recherches portant sur les conséquences de la surcharge de l'organisme par des hormones variées.

II. — Signification de la grandeur de la dépense azotée.

En synthétisant tous les travaux antérieurs on peut se faire la conception suivante touchant les causes déterminantes de la grandeur de la dépense azotée. Des facteurs d'importance très inégale régissent cette dernière.

La cause fondamentale dont est tributaire le degré d'usure de l'organisme est exprimée par la loi de Terroine-Sorg-Matter [23], à savoir : « la dépense azotée minima par unité de poids est rigoureusement proportionnelle à l'intensité de la dépense énergétique ». A cet égard, c'est intégralement qu'il faudrait citer ou relire les quelques pages si lumineuses de Terroine (E. F.) [14] venant clore une revue d'ensemble des agents régulateurs du métabolisme azoté. De cet exposé final se dégage l'idée centrale suivante, puissamment étayée d'exemples : Hormones, système nerveux et vitamines, n'exercent aucun contrôle immédiat sur la dépense azotée ; même lorsqu'ils sont capables d'orienter les acides aminés dans telle ou telle direction, ce n'est que comme « conséquence secondaire de faits qui ne relèvent pas directement du catabolisme protidique ».

Comment pourrait-il en être autrement, puisque la grandeur de la dépense relève avant tout de l'intensité du fonctionnement de l'organisme ? Ainsi, conclut Terroine (E. F.) [14] « partout et toujours, dans toutes ses phases, le catabolisme protidique nous apparaît comme un ensemble d'opérations conditionnées par le fonctionnement de l'organisme et qui, par conséquent, ne saurait comporter l'existence d'un contrôle propre et immédiat ».

Mais, du fait que la dépense azotée n'est soumise à aucun agent régulateur direct, il ne s'ensuit pas que sa grandeur ne puisse pas être modifiée par l'intervention de facteurs occasionnels et contingents. Les études pharmacodynamiques mettent en lumière deux de ceux-ci et, probablement, sinon les seuls tout au moins les plus importants de beaucoup : d'une part, l'accélération ou le ralentissement des processus conduisant à l'uréogenèse ; d'autre part, le degré de réutilisation de certains acides aminés, résultant de la rupture totale ou partielle des protéines usées.

Tout d'abord, il est aisé de comprendre que tout facteur modifiant les équilibres dans la chaîne des réactions conduisant les acides aminés à l'urée, modifiera la grandeur de la dépense. Tout naturellement, en effet, sera stimulée ou amoindrie cette

dernière, selon que sera favorisée ou inhibée la marche vers l'uréogenèse. C'est ce qu'illustre typiquement l'emploi des colorants d'oxydo-réduction : l'accélération de la marche vers l'uréogenèse par certains d'eux, phénomène primitif comme nous l'avons montré, a pour conséquence secondaire une hausse de la D.A.E.S.

En second lieu, — et ce deuxième facteur joue probablement, dans les conditions physiologiques, un rôle beaucoup plus important que le précédent — il est certain que tous les acides aminés résultant de la rupture d'une protéine ou d'une chaîne peptidique ne sont pas obligatoirement perdus en totalité pour l'organisme. Si, par exemple, l'organisme procède à une destruction protéique pour se procurer certains acides aminés nécessaires à la reconstitution continue de son capital hormonal — ce qui est une des causes primordiales de la D.A.E.S. —, il n'est nullement prouvé, bien au contraire, que les autres acides aminés, simultanément libérés ,soient tous dégradés. Des preuves d'un réemploi partiel ont déjà été données dans des domaines assez variés. La grandeur définitive de la dépense dépendra donc du taux de ce réemploi et, naturellement, ce dernier sera d'autant plus important que s'accroîtra l'intensité de certains processus synthétiques permanents, persistant même en absence de tout apport azoté. Or, à cet égard, nos observations sur l'action du pyrogallol et de l'hydroquinone sont particulièrement suggestives.

On sait, d'après les travaux de Whipple, Robscheit-Robbins et Daft [3] que la régénération de l'hémoglobine se continue même lors d'une alimentation glucidique, pourvu que l'animal soit suffisamment ravitaillé en fer. Cette régénération s'opère donc certainement dans toutes nos expériences ; elle est, sans aucun doute, particulièrement intense dans la période qui suit l'intoxication par le pyrogallol ou l'hydroquinone, cette intoxication provoquant une destruction considérable des hématies. De l'importance de l'érythropoïèse pendant la postpériode, une preuve convaincante est donnée par la hausse d'excrétion des déchets puriques. Mais, précisément, dans ce même temps, l'on enregistre une baisse très sensible de la perte azotée et, pour parler avec plus de précision, de la dégradation protidique. Qu'est-ce à dire ? Sinon que des acides aminés tout-à-l'heure sans emploi, et par conséquent dégradés, sont maintenant récupérés et participent à la construction des édifices protéiques qui vont constituer les nouveaux globules rouges.

Ces considérations sont d'importance pour concevoir ce qu'est la grandeur réelle de la D.A.E.S. dans les conditions normales de la vie, lors d'une ration complète permettant les processus de synthèse. Il est parfaitement possible, en effet, que la valeur mesurée dans le régime glucidique strict nous en donne une image artificiellement agrandie ; les processus de réparation étant alors, sinon supprimés, tout au moins très fortement limités à quelques opérations, les pertes résultant de la dégradation des acides aminés sont plus grandes que normalement.

Ainsi, à la lumière des actions pharmacodynamiques et particulièrement de celles des colorants d'oxydo-réduction, d'une part, du pyrogallol et de l'hydroquinone de l'autre, se fait jour une conception de la grandeur de la D.A.E.S. chez le sujet normal, un peu plus nuancée que celle formulée initialement par Terroine (E. F.) [13], conception qui voit toujours dans cette dépense une consommation inéluctable avant tout commandée par les besoins fonctionnels résultant de la dépense énergétique, mais tantôt accrue et tantôt décrue, soit par l'intervention de facteurs accélérant ou ralentissant une des multiples opérations conduisant à l'urée, soit surtout par la variation du taux de réemploi de certains acides aminés dans les processus synthétiques de réparation.

III. — Degré d'indépendance des divers métabolismes et sa signification.

Assurément, il n'existe point de cloisons étanches entre les métabolismes protidique et purique. Il suffit, pour s'en convaincre, de rappeler que l'azote des corps pyrimidiques est transformé en urée tandis que certains produits de dégradation des protides sont incontestablement rejetés dans le groupe purique. Bien que soient ainsi intriqués ces deux métabolismes, ils n'en peuvent pas moins se désolidariser parfaitement l'un de l'autre. Il est un autre processus, celui qui préside à l'élaboration de la créatinine urinaire, dont l'autonomie est absolue. Or, c'est tout particulièrement l'emploi des agents pharmacodynamiques qui permet d'apporter une luxuriance de preuves de cette indépendance relative isolant les uns des autres les divers métabolismes. Grâce à ce procédé quatre groupes de faits peuvent être établis à l'heure actuelle :

1° Il peut y avoir une hausse du catabolisme protidique sans modification, ni de l'excrétion purique, ni de celle de la créati-

nine (intoxication acide (Terroine (E. F.) et Champagne [19]) ; intoxication phlorhizinique (Terroine (E. F.) et Boy [17]) ; surcharge de l'organisme par l'adrénaline (Buchy [1]) ou par la thyroxine (Terroine (E. F.) et Bonnet [16]) ; intoxication benzoïque (Terroine (E. F.) et Boy [18]) ; colorants d'oxydo-réduction).

2° Le catabolisme protidique peut rester constant alors que s'abaisse médiocrement l'excrétion de la créatinine et considérablement celle des corps puriques (bloquage du système réticulo-endothélial (Terroine (E. F.) et Nataf [22]).

3° La dégradation protidique peut être stimulée tandis que se restreint le métabolisme purique (acide salicylique, plomb).

4° Enfin, un abaissement de la valeur normale de l'usure protidique peut se produire sans aucune modification de la créatinine urinaire et simultanément avec une hausse marquée du catabolisme purique (pyrogallol et hydroquinone).

La démonstration est donc définitivement administrée d'une très large indépendance des divers éléments de la dépense azotée totale puisqu'on a pu faire varier isolément chacun d'eux et, à l'exception de la créatinine, dans des sens différents. Comment concevoir cette indépendance ? On peut, comme l'ont fait Terroine et Nataf [22], envisager *a priori* deux hypothèses : « Ou une usure inégale des divers constituants cellulaires, ou une usure inégale des divers tissus de l'organisme, ces tissus n'ayant point même composition et tout particulièrement même rapport entre protéines et composés puriques ». Or, cette seconde conception paraît beaucoup plus vraisemblable puisque, comme il se dégage de notre précédente énumération, il n'y a point seulement des écarts de degré entre l'intensité des différents métabolismes soumis à une même cause. Les différences sont plus absolues portant, en effet, sur l'absence ou la présence de modifications au sein de ces mêmes métabolismes.

On pourrait alors concevoir la D.A.E.S. comme le terme global de trois groupes d'opérations distinctes aboutissant : les unes, au rejet de la somme N urée + N de NH_2 + N de NH_3 auxquels doivent s'ajouter très vraisemblablement N créatine et N indéterminé ; les autres, à la créatininurie ; les dernières à l'excrétion des corps puriques et de l'allantoïne.

Le premier groupe consisterait en processus faisant appel aux matériaux protéiques communs à toute cellule, l'ensemble constituant le catabolisme protidique.

Les deux autres groupes seraient la conséquence d'activités spécifiques dirigées sur des constituants cellulaires ou des tissus parfaitement définis : telle serait l'origine des métabolismes créatinique et purique.

La physiologie des corps créatiniques n'est-elle point, en effet, étroitement dépendante de l'activité musculaire ? « L'usure de la créatine du muscle se traduirait par le rejet de créatinine, ce rejet serait naturellement d'autant plus important que la part prise par le muscle à la dépense azotée totale serait plus élevée » (Terroine (E. F.) [12]).

Quant à l'origine du catabolisme purique, le problème est loin d'être résolu. Nombreuses ont été les solutions proposées et tout particulièrement celle qui fait de la dégradation des globules blancs la source de ce catabolisme. Loin de nous la hardiesse de prétendre résoudre une question si délicate ; toutefois, les faits suivants parlent en faveur d'une origine essentiellement hématopoïétique du catabolisme purique endogène. En effet, dans la phase réparatrice de l'anémie — quelle que soit la cause qui l'ait provoquée (saignée expérimentale (Krafka [5]) sur le dogue de Dalmatie ; anémie pernicieuse (Opsahl [9] ; Riddle [11]) ou hémorragique (Opsahl, étude clinique [9]) — il y a coïncidence remarquable entre la régénération globulaire et la hausse accentuée d'excrétion d'acide urique endogène. L'explication de ce fait est fournie par Krafka [5] notamment : l'acide urique endogène dérive de l'acide nucléinique des noyaux qu'expulsent de leur cellule les jeunes globules dans les phases préparatoires à la maturation des érythrocites. Or, pyrogallol et hydroquinone engendrent le même phénomène. Doués d'une forte capacité anémiante, ces deux substances provoquent, postérieurement à leur administration, une montée considérable et constante de l'excrétion de l'allantoïne. La réparation de l'anémie qui se situe forcément dans la postpériode est donc, ici aussi, en relation directe avec l'intensité du catabolisme purique.

La constante fragilité du métabolisme protidique qu'exagère (colorants d'oxydo-réduction, plomb, acide salicylique, thyroxine (Terroine (E. F.) et Bonnet [16] ; etc...) ou que restreint (pyrogallol et hydroquinone) toute intervention étrangère ; l'invariabilité constante de la créatininurie ; les variations assez rares du métabolisme purique et d'ampleur infiniment moins grande que celle qu'affecte le métabolisme protidique ; tous ces faits mis en lumière par l'usage d'agents pharmacodynamiques, offrent l'impression, antérieurement ressentie par Terroine (E. F.) [13]

que « le catabolisme endogène est la somme de deux catégories d'opérations : les unes, constantes, obligatoires, intangibles, et parmi elles, celles qui aboutissent au rejet de la créatinine, d'une part importante des dérivés puriques, du soufre neutre ; les autres variables, extensibles et compressibles dans une large mesure, ce sont celles qui ressortissent au métabolisme protéique pur ». Et ces opérations distinctes répondraient à des nécessités physiologiques entièrement différentes.

IV. — **Répartition des excreta.**

A. — Incertitudes pesant sur le coefficient d'oxydation protidique.

Abstraction faite de la petite quantité d'urée d'origine pyrimidique qui entache le coefficient d'oxydation protidique d'une légère erreur, il est une autre erreur plus grave. Doit-on ou non, en effet, faire figurer l'azote indéterminé aux côtés des trois éléments qui définissent le métabolisme protidique, N. NH_3, N. NH_2, N. urée ? Question initialement étudiée à la D.A.E.S. par Mourot [7] qui pare, tout d'abord, à une première objection. Ce nouvel élément présente des fluctuations souvent trop considérables pour être obligatoirement circonscrites à l'intérieur des limites d'erreurs expérimentales. C'est bien ce que démontrent, de façon convaincante, plomb, quinine, acide salicylique et colorants d'oxydo-réduction, les trois premiers augmentant, les derniers diminuant — tous quatre fortement — l'azote indéterminé.

Mais le fait important réside surtout dans l'observation suivante de Mourot [7] : la proportion de la forme indéterminée d'azote varie en raison inverse de celle de l'urée. Or, l'emploi de certains de nos agents pharmacodynamiques vérifie pleinement cette assertion. C'est au moment où s'effondre l'azote uréifiable sous l'effet du plomb ou de l'acide salicylique que s'élève de fulgurante façon le taux de l'azote indéterminé. Inversement, tandis que s'amplifie le rapport N. urée/N. total avec quelques colorants d'oxydo-réduction, l'azote indéterminé s'efface. Sans doute l'incertitude pèse encore sur la nature chimique exacte de cet élément. Mais l'existence même de ce balancement observé entre ce dernier et l'urée justifie vraisemblablement l'installation de l'azote indéterminé au dénominateur de la formule du coefficient d'oxydation protidique.

B. — Relation entre l'intensité du catabolisme azoté et le degré d'oxydation des déchets puriques et protidiques.

Jointes tout particulièrement aux études de Terroine (E. F.) et Devrient [20, 21], les recherches faisant appel à l'emploi d'agents pharmacodynamiques ont contribué à souligner la différence radicale entre l'évolution des déchets puriques et protidiques. Quelques exemples suffiront à en convaincre : chez un organisme placé au niveau minimum de D.A.E.S., l'introduction de substances de toute nature (thyroxine (Terroine (E. F.) et Bonnet [16]) ; phlorhizine (Terroine (E. F.) et Boy [17]) ; pyrogallol et hydroquinone ; plomb ; colorants d'oxydo-réduction) provoque une variation d'intensité du catabolisme protidique déterminant simultanément une variation du coefficient d'oxydation protidique. De tous ces faits se dégage invariablement la même surprenante conclusion : l'organisme est d'autant plus apte à uréifier que lui sont offerts plus abondamment des matériaux à dégrader et, réciproquement, il est d'autant moins capable d'user complètement les protéines qu'il en a moins à sa disposition.

Or, il n'en va plus de même dans le métabolisme purique. L'excrétion des déchets puriques peut bien s'accroître grâce au pyrogallol ou à l'hydroquinone, s'amoindrir par blocage du S.R.E. (Terroine (E. F.) et Nataf [22]) ou administration d'acide salicylique, le coefficient d'oxydation purique n'en demeure pas moins invariable. Il est des cas cependant où ce dernier évolue, sinon parallèlement à l'intensité du métabolisme purique, tout au moins dans le même sens. A une diminution légère, sous l'influence de l'atophan, du rejet total des déchets puriques correspond une baisse considérable du coefficient. En revanche, ce dernier ne décline que légèrement, tandis que de par l'intervention du plomb, le métabolisme se restreint considérablement. Ainsi donc, l'intensité de dégradation des déchets puriques n'évolue point de pair avec leur abondance. Seule nous retiendra la recherche des causes des fluctuations déconcertantes observées entre grandeur du coefficient d'oxydation protidique et richesse des matériaux à dégrader. L'énigme est délicate à résoudre. Tout naturellement une hypothèse s'offre à nous, déjà émise par Terroine (E. F.) et Devrient [20]. Ne peut-on concevoir « que les protéines libèrent certains acides aminés qui aident soit à la séparation initiale du groupement NH_2, soit à l'uréogenèse ? » Or, cette suggestion permet d'envisager les deux possibilités suivantes :

1° *Rôle d'accepteurs d'hydrogène.* — De par leur fonction d'accepteurs d'hydrogène, les colorants d'oxydo-réduction prêtent leur concours, on s'en souvient, aux processus de désamination et très vraisemblablement surtout à la G.A.D. Or, artificiellement introduites dans le milieu cellulaire, ces substances provoquent une hausse du coefficient d'oxydation protidique dont la grandeur égale alors celle qu'elle atteint dans les catabolismes exogènes. N'est-ce donc point que l'apport de ces substances vient heureusement combler le déficit en accepteurs d'hydrogène dont serait victime l'organisme quand sa dépense azotée est réduite à celle de caractère spécifique ? Explication séduisante et qui doit certainement jouer lorsque précisément on surcharge l'organisme d'accepteurs d'hydrogène. Cependant, elle paraît difficilement acceptable dans les conditions ordinaires. En effet, pouvant faire fonction d'accepteur d'hydrogène, on ne voit guère que la cystine, génératrice de glutathion. Or, Mourot [8], par adjonction de cystine à un régime de base n'observe qu'un insignifiant rejet supplémentaire d'urée. C'est là une constatation qui annulerait donc le rôle éventuel d'accepteur d'hydrogène dans les fluctuations du coefficient d'oxydation protidique.

2° *Rôle de l'arginine et de l'ornithine.* — Contrairement à la cystine, Mourot [8] constate qu'introduits dans l'organisme à la D.A.E.S., arginine et ornithine donnent naissance à des quantités d'urée supérieures à celle de l'azote qu'on introduit avec ces deux acides aminés. Et, poursuit l'auteur, comme ils ne produisent nul effet nocif, il est concevable qu'ils ont facilité l'uréification d'un azote autre que le leur. Et Mourot [8] ne manque pas de souligner que ce sont là des faits venant appuyer la théorie de l'uréogenèse telle que la conçoivent Krebs et Henseleit.

A la lumière de ces derniers résultats l'intensité de l'uréogenèse en fonction de celle du catabolisme protéique est aisée à comprendre. Dans les catabolismes non spécifiques — accroissement de la fonte tissulaire provoqué par l'inanition ou les agents pharmacodynamiques les plus variés, apport de protéines alimentaires — l'organisme se trouve largement pourvu des catalyseurs d'uréogenèse dont il est partiellement privé à la D.A.E.S. Il est donc naturel que s'élève le coefficient d'oxydation protidique.

V. — Les liens entre créatine et créatinine urinaires.

Il est peu de problèmes que l'usage des agents pharmacodynamiques ait davantage contribué à résoudre que ceux que po-

sent les rapports entre créatine et créatinine urinaires. Examinons donc successivement les résultats qu'a apportés ce genre de recherches dans la connaissance de ces deux excreta.

A. — Créatinurie.

La créatinurie offre ceci d'exceptionnel qu'elle réalise, en ce qui concerne leur influence sur son comportement, l'harmonieuse unanimité des substances les plus diverses dont par ailleurs l'intervention sur d'autres éléments du métabolisme azoté global peut être totalement dissemblable. Fait remarquable, en effet : des hormones (thyroxine (Terroine (E. F.) et Bonnet [16]) ; adrénaline (Buchy [1])) ; des médicaments (acide salicylique, atophan, diurétiques) ; des antioxygènes (pyrogallol et hydroquinone) ; des colorants d'oxydo-réduction ; d'autres bloquant le S.R.E. (Terroine (E. F. et Nataf [22]) ; des toxiques enfin (plomb, etc...) se groupent et se rallient autour de la créatine. Invariablement, en effet, la créatinurie cède aux assauts de ces produits si divers et modifie son excrétion.

Que des causes aussi multiples déclenchent le même trouble, voici qui fournit l'incontestable preuve de l'extrême fragilité du processus créatinurique et cela d'autant plus qu'un tel processus peut être déréglé par des agents inactifs par ailleurs sur le métabolisme azoté, tels les diurétiques et les phénols nitrés. Cette altération de la créatinurie se manifeste par une ascension toujours très élevée et parfois même vertigineuse de la créatine (thyroxine (Terroine (E. F.) et Bonnet [16]) ; phénols nitrés).

Il est de plus une simultanéité remarquable entre les fluctuations ascendantes de ce déchet et celle du métabolisme protidique. C'est toutes les fois, en effet, que s'intensifie la dégradation protidique, — de par l'intervention des antioxygènes ou des colorants d'oxydo-réduction, des diurétiques ou des hormones — que s'exalte la créatinurie. Dans cette concordance systématique si frappante, qu'illustrent encore d'autres méthodes d'investigations, il faut voir plus qu'une simple coïncidence. Ce phénomène, en effet, nous livre les clés de la cause déterminant le taux de la créatinurie, elle dépend uniquement de la grandeur du catabolisme protéique. « Lorsque, écrit Terroine (E. F.) [12] pour une raison quelconque, normale ou pathologique, la créatinurie existe ou s'installe, elle est d'autant plus importante, pour une même cause, que le niveau des déchets protidiques est plus élevé ».

Cependant, la créatinurie peut apparaître ou s'accroître alors même que la dégradation protidique est demeurée intangible. Le blocage du S.R.E. par les colorants appropriés (Terroine (E. F.) et Nataf [22]) ; le plomb, les phénols nitrés, la phlorhizine (Terroine (E. F.) et Boy [17]) ; l'adrénaline (Buchy [1]) ; la thyroxine (Terroine (E. F.) et Bonnet [16]) : voici autant d'exemples où il peut se trouver que ne soient point solidaires grandeur de la créatinurie et intensité du métabolisme protidique. C'est donc reconnaître, comme le dégage nettement Terroine (E. F.) [12], que deux causes dominent la créatinurie, l'une qui en détermine le taux — elle réside toute entière, comme nous l'avons dit dans l'intensité du catabolisme protéique —, l'autre qui en provoque l'existence et qui n'a point pour conséquence primordiale (nous venons de le voir) d'accroître la dégradation protéique. Mais, poursuit Terroine (E. F.) [12], « puisque cette cause est d'autant plus efficace que la dégradation des protides endogènes ou exogènes est plus grande, on est nécessairement amené à conclure qu'elle intervient pour aiguiller certains constituants des matières protéiques vers la créatine. Ainsi se trouve renforcée l'opinion émise à plusieurs reprises et depuis longtemps déjà que la formation de la créatine urinaire est une déviation du catabolisme de certains acides aminés qui autrement iraient à l'urée ».

B. — Créatininurie.

Autant était souple, délicat et sensible le mécanisme de la créatinurie, autant est rigide et invariable l'excrétion de la créatinine. Contre son immutabilité, viennent se briser des assauts d'un nombre déjà imposant d'agents pharmacodynamiques. Pour s'en apercevoir, il n'est que de feuilleter la série des travaux dont ils sont l'objet : phlorhizine (Terroine (E. F.) et Boy [17]), quinine, thyroxine (Terroine (E. F.) et Bonnet [16]), atophan, colorants bloquant le S.R.E. (Terroine (E. F.) et Nataf [22], diurétiques ; tous ces produits obéissent au même mot d'ordre : invariabilité de la créatinine. Le métabolisme protidique peut s'accroître, se restreindre ou demeurer fixe, toutes ces manifestations n'entraînent point de perturbations dans le rejet de la créatinine.

Ainsi donc, cette parenté chimique entre créatine et créatinine ne serait que trompeuse apparence et masquerait des divergences profondes, bien plus, une autonomie complète des processus

physiologiques qui aboutissent à l'excrétion de ces deux produits. C'est là une conclusion si troublante qu'on a voulu l'écarter en établissant un lien nécessaire, la créatinine étant la forme excrémentitielle de toute créatine formée ou libérée dans l'organisme. Or, pour qu'il en soit ainsi, il faut tout naturellement qu'un balancement compensateur s'établisse entre ces deux substances. Si la créatine représente un terme incomplet de dégradation, il faut qu'en contre-coup, s'abaisse la créatinine. Cependant, jamais l'emploi des agents pharmacodynamiques, venant du reste seconder d'autres types d'expérimentation, n'offre le spectacle d'un semblable équilibre.

Quand il arrive que la créatinine baisse (blocage du S.R.E. (Terroine (E. F.) et Nataf [22]) ; quelques colorants d'oxydoréduction ; plomb) ce n'est point en harmonie avec la hausse de la créatine car la somme des deux déchets n'est point invariable. Force nous est donc de reconnaître tout à la fois que l'origine et le mécanisme de la production de la créatinine restent une énigme, et que sont entièrement indépendants les deux processus endogènes générateurs de créatine et de créatinine urinaires.

Les récents travaux de Kraft-Mourot [6] ne semblent point de nature à modifier cette conception. D'expériences au cours desquelles sont injectées des quantités de créatine équivalant à 8 fois celles rejetées normalement, l'auteur en déduit que la créatinine urinaire est un catabolite de la créatine éliminé dans l'organisme à un taux extrêmement faible. L'ampleur très réduite de la conversion permet de comprendre, poursuit Kraft-Mourot [6], que de faibles quantités de créatine, engendrées par exemple au cours d'intoxication, soient impuissantes à modifier la créatininurie. Au surplus, ajoute l'auteur, « il importe de préciser que l'on ne saurait prétendre, en vertu des expériences faites et des calculs invoqués, que toute la créatinine urinaire provient de la créatine ».

S'il y avait, dans les conditions physiologiques, conversion de créatine en créatinine, comment s'expliquer alors l'absence de tout balancement compensateur entre ces deux substances ? Comment admettre que ce mécanisme atteint d'emblée son summum et se dérobe à la loi d'action des masses puisque des variations dans le taux de créatine n'entraînent aucune modification positive ou négative de la créatinine ?

Nous persistons donc à penser que la créatinurie, lorsqu'elle se produit ou s'exagère, tire son origine de processus tout autres

que ceux qui président à l'excrétion normale et à peu près immuable de la créatininurie.

VI. — Les liens de l'ammoniurie et de l'aminoacidurie.

Loin de nous la prétention de donner ici un exposé détaillé de la signification de NH_3 urinaire (*). Seule sera évoquée la participation qu'a prise la pharmacodynamie à fournir des éclaircissements à ce problème si délicat.

Et tout d'abord, si NH_3 urinaire constitue un résidu du métabolisme général — témoignant de l'incapacité de l'organisme de pousser plus avant la transformation de cette substance vers l'urée — l'ammoniurie devra tout naturellement être d'autant plus grande que sera plus intense la dégradation protidique. C'est à élucider ce point, par un accroissement de consommation protidique que, simultanément avec d'autres types d'expérience, s'emploient les agents pharmacodynamiques. Offertes à un organisme placé au minimum de D.A.E.S., rares sont en effet les substances qui, comme les diurétiques, les phénols nitrés et la quinine n'exaltent point le métabolisme protidique.

La thyroxine (Terroine (E. F.) et Bonnet [**16**]), la phlorhizine (Terroine (E. F.) et Boy [**17**]), le plomb, les antioxygènes, les colorants d'oxydo-réduction entraînent, en revanche, une augmentation souvent considérable de la dépense. Or, l'ammoniurie relative n'accompagne point du tout l'usure protidique dans sa hausse. Tout au contraire : ou bien elle demeure fixe, ou bien elle décline : thyroxine (Terroine (E. F.) et Bonnet [**16**]) ; adrénaline (Buchy [**1**]) ; antioxygènes ; colorants d'oxydo-réduction ; phlorhizine (Terroine (E. F.) et Boy [**17**]), plomb et tant d'autres en fournissent de convaincants exemples.

Etant écartée l'orgine métabolique de NH_3 urinaire, les agents pharmacodynamiques, conjointement toujours avec d'autres méthodes, cherchent alors quelle est la source de cette substance. Or, il est une valeur dont toujours les fluctuations sont solidaires de celle de l'ammoniurie, c'est l'aminoacidurie. La première diminue-t-elle, en effet, — sous l'effet de l'intoxication acide (Fournel [**4**]) ou de bon nombre de colorants d'oxydo-réduction — elle entraîne la seconde dans sa chute. Inversement, parallèlement à la hausse d'ammoniurie qu'occasionne l'acide salicylique, s'observe celle de l'aminoacidurie. Enfin, la thyro-

(*) On trouvera une étude bibliographique complète et moderne de l'ammoniurie et de ses causes dans l'ouvrage de Terroine E. F., consacré au Métabolisme de l'azote [**15**].

xine (Terroine (E. F.) et Bonnet [16]) n'influence pas plus l'une que l'autre de ces grandeurs. Or, la simultanéité et l'identité de comportement de l'ammoniurie et de l'aminoacidurie — dont Fournel [4] a exposé à fond le mécanisme — permet à Terroine (E. F.) [15] d'offrir de la genèse de NH_3 urinaire la conception suivante : « pour lui, les facteurs qui contrôlent le degré de l'ammoniurie ne résident pas dans le rein lui-même ; ce dernier n'interviendrait qu'en tant qu'agent d'excrétion, par son pouvoir désaminant, sur les acides aminés véhiculés par le sang. Il fabriquerait alors NH_3 en proportion de la quantité des acides aminés reçus. Si l'abondance de ces derniers augmente, le rein fournit plus de NH_3 à l'urine en même temps qu'il laisse passer plus d'acides aminés en nature. L'ammoniurie est donc réglée par des mécanismes plus lointains, lesquels ne la touchent d'ailleurs qu'indirectement, ces mécanismes contrôlant d'abord le catabolisme des acides aminés dont ils laissent au rein des disponibilités variables » (*). Ainsi donc l'aminoacidurie constitue un indice direct de l'aptitude de l'organisme à l'uréogenèse tandis que l'ammoniurie est un indice secondaire de cette même aptitude.

VII. — Métabolisme azoté et mouvement de l'eau.

Comme l'a bien mise en lumière l'étude du catabolisme purique comparée au jeûne total et protéique, quand le volume urinaire n'est plus réduit qu'à quelques cm^3 — cas de l'inanition — les phénomènes métaboliques sont masqués par un trouble contingent d'élimination rénale. Illusoires sont les chutes d'azote total et d'allantoïne au jeûne, illusoire aussi leur ascension quand à ce régime succède la D.A.E.S. puisque toutes ces fluctuations s'évanouissent pour faire place à une parfaite régularité quand des injections d'eau aplanissent les dénivellations du volume urinaire.

Mais ce seuil critique étant franchi, et les reins fonctionnant normalement, on demeure surpris que des variations souvent très amples du volume urinaire, soient d'un retentissement nul, tant sur le métabolisme azoté que sur la vitesse d'excrétion. C'est alors, par exemple, que se réduit le plus intensément le volume urinaire, que le plomb amplifie avec plus de force l'intensité de la dépense azotée globale. Ce même toxique exalte le métabolisme purique précisément quand s'abaisse le volume

(*) Citation toute entière empruntée à Fournel [4].

urinaire et l'acide salicylique montre des faits exactement inverses. Enfin, l'étude systématique des diurétiques est là pour nous prouver que la diurèse — fut-elle accrue de 75 p. 100 — ne provoque aucune modification de la grandeur du métabolisme azoté global, ni ne fait varier qualitativement ou quantitativement les métabolismes protidique, purique et créatinique.

Il semble donc que l'excrétion des déchets azotés, fortement contrariée par un mouvement d'eau très faible, ne subisse aucune influence lors d'amples variations du volume urinaire quand ce volume a atteint un certain niveau.

BIBLIOGRAPHIE.

1. Buchy (M. T.). — Les agents régulateurs du métabolisme azoté. I. L'adrénaline. *Arch. int. Physiol.*, 1937, **44**, 139-173.
2. Courrier (R.) et Costes (G.). — Cancer et acides aminés indispensables à la croissance. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **115**, 631 et Costes (G.). — Recherches expérimentales sur le sarcome de Jansen. *Thèse Fac. Méd. Alger*, Minerva, éd., 1934, 114 p.
3. Daft (F. S.), Robscheit-Robbins (F. S.) and Whipple (G. H.). — New formed hemoglobin and protein catabolism. Conservation of intermediates in the anemic dog on a protein free diet. *J. of biol. Chem.*, 1933, **103**, 495-510.
4. Fournel (J.). — Contribution à la connaissance de la physiologie de l'ammoniac. *Thèse Fac. Sciences Strasbourg*, 1943, Declume, édit., Lons-le-Saunier.
5. Krafka. — Endogenous uric acid and Hematopoïesis. *J. of biol. Chem.*, 1929, **83**, 409-414 et 1930, **86**, 223-230.
6. Kraft-Mourot (G.). — Contribution à la connaissance de l'évolution des constituants azotés de l'organisme : protides, composés puriques, créatinine et créatine. *Thèse Fac. Sciences Strasbourg*, 1943, Declume, édit., Lons-le-Saunier.
7. Mourot (G.). — La répartition des représentants du métabolisme azoté et sa signification physiologique. VII. L'évolution du métabolisme azoté endogène spécifique au cours du jeûne protéique. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1935, **17**, 1741-1789.
8. Mourot (G.). — Les produits excrémentitiels du catabolisme azoté et leur origine. I. Les termes ultimes de la dégradation des divers acides aminés. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1937, **19**, 1209-1294.
9. Opsahl (R.). — Hematopoiesis and endogenous uric acid. *Acta med. scand.*, 1939, **102**, 611-627.
10. Reiss (P.). — L'action du potentiel d'oxydo-réduction du milieu sur l'activité de différentes protéinases : hydrolyse et condensation. *Thèse Fac. Sciences Strasbourg.* Bussoc, édit., Clermont-Ferrand.
11. Riddle (M.). — The endogenous uric acid metabolism in pernicious anemia. *J. of clin. Invest.*, 1930, **8**, 69.
12. Terroine (E. F.). — Créatine et Créatinine. *Physiologie.* 1938, fasc. 5.

13. Terroine (E. F.). — Le métabolisme de l'azote. X. Dépenses, besoins, couverture. *Presses universitaires de France*, Paris, 1933.
14. Terroine (E. F.). — Le métabolisme de l'azote. XXX. Physiologie des substances protéiques. II. Dégradation, synthèse, métabolisme intermédiaire. Fasc. I. Le catabolisme protidique. *Presses universitaires de France*, Paris, 1939.
15. Terroine (E. F.). — Le métabolisme de l'azote. XXX. Physiologie des substances protéiques. II. Dégradation, synthèse, métabolisme intermédiaire. Fasc. 2. Le catabolisme protidique. *Presses universitaires de France*, Paris, 1940.
16. Terroine (E. F.) et Bonnet (R.). — Les agents régulateurs du métabolisme azoté. II. La Thyroxine. *Arch. intern. Physiol.*, 1937, **44**, 265-312.
17. Terroine (E. F.) et Boy (G.). — La pharmacodynamie du métabolisme azoté. I. Action de la Phlorhizine. *Arch. intern. Pharmac. et Thér.*, 1937, **55**, 76-103.
18. Terroine (E. F.) et Boy (G.). — La pharmacodynamie du métabolisme azoté. II. L'acide benzoïque. *Arch. Intern. Pharmac.*, 1939, **43**.
19. Terroine (E. F.) et Champagne (M.). — La répartition des représentants urinaires du métabolisme azoté et sa signification physiologique. IV. Influence de la prédominance des générateurs d'acides sur la dépense azotée endogène spécifique. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1933, **15**, 235-261.
20. Terroine (E. F.) et Devrient (T.). — Intensité du catabolisme protidique et degré d'oxydation des déchets. *Arch. intern. Physiol.*, 1939, **48**, 37-44.
21. Terroine (E. F.) et Devrient (T.). — La synthèse de la créatine et des corps puriques aux dépens des protéines dans le métabolisme exogène. *Trav. des Membres de la Soc. Chim. biol.*, 1941, **23**, 1130-1139.
22. Terroine (E. F.) et Nataf (B.). — Les agents exécutants du métabolisme azoté. I. Le système réticulo-endothélial. *Ann. Physiol. et Physico-chim. Biol.*, 1938, **14**, 145-181.
23. Terroine (E. F.) et Sorg-Matter (H.). — Loi quantitative de la dépense azotée minima des homéothermes ; validité interspécifique. *Arch. intern. Physiol.*, 1927, **29**, 121-132.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

AVANT-PROPOS IX

TECHNIQUE GÉNÉRALE 1

SECTION I. — **Eau** 9

Introduction 11

Chapitre I. — Catabolisme purique et mouvement de l'eau dans l'inanition 13

Chapitre II. — Les diurétiques : diurétine, rhodiaphylline, neptal 24

SECTION II. — **Substances oxydantes et réductrices** 43

Introduction 45

Chapitre I. — Les colorants d'oxydo-réduction 48

Chapitre II. — Les phénols nitrés 86

Chapitre III. — Antioxygènes : Pyrogallol et hydroquinone 120

SECTION III. — **Substances diverses : Quinine, Plomb** 135

Introduction 137

Chapitre I. — La quinine 138

Chapitre II. — Le plomb 167

Considérations générales sur la dépense azotée spécifique : sa grandeur, son origine, ses caractères 223

DEUXIÈME THÈSE

Proposition donnée par la Faculté :

La constitution des virus et les grands problèmes biologiques qu'elle pose.

Vu et approuvé :

Clermont-Ferrand, le 10 janvier 1944.

Le Doyen de la Faculté des Sciences de Strasbourg,

A. DANJON

Vu et permis d'imprimer :

Clermont-Ferrand, le 11 janvier 1944.

Pour le Recteur de l'Académie de Strasbourg, le Vice-Président du Conseil de l'Université,

A. DANJON

M. Declume, Imp. Lons-le-S. (C.O.L. 31.2160) février 1944. Dépôt légal 1er trimestre 1944. N° 3546.